



MASTER RECHERCHE BIOLOGIE - SANTE de LILLE

Projets de Recherche 2023-2024

Sujets	Tuteurs - Unités de recherche	p.
Parcours Neurosciences		
Therapeutic potential of neuroprotection of anti-ferroptotic drugs in Parkinson's disease.	David DEVOS - Lille Neuroscience & cognition center, U1172 Inserm, CHU de Lille. David.DEVOS@chu-lille.fr	10
Anatomo-radiological correlations in Parkinson's disease models.	Nacim BETROUNI & Charlotte LALOUX - INSERM U1172, Lille Neuroscience & cognition center - nacim.betrouni@inserm.fr	10
Dissection of Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome	Paolo GIACOBINI - Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain, Lille Neuroscience & Cognition, Inserm UMR-S 1172, Bâtiment Biserte - paolo.giacobini@inserm.fr	11
Modalités d'interaction des cellules du système nerveux avec les vésicules extracellulaires tumorales mammaires.	Christophe LEFEBVRE et Franck RODET - Laboratoire PRISM, U1192 Inserm, FST-Biologie, Univ. Lille - https://www.laboratoire-prism.fr/christophe.lefebvre@univ-lille.fr ; franck.rodet@univ-lille.fr	11
Caractérisation comportementale et en imagerie cérébrale d'un modèle de rat de maladie de Parkinson	Charlotte LALOUX - Equipe « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » – Unité INSERM UMR 1172 LiNCOG, Fac de médecine - charlotte.laloux@univ-lille.fr	12
Etudes des protéines parkine, alpha-synucléine et GBA1 dans la maladie de Parkinson	Marie-Christine CHARTIER-HARLIN, Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, LiNCog, UMR-S1172 - Marie-Chistine.Chartier-Harlin@inserm.fr	12
Etude de perturbations du trafic cellulaire dans la maladie de Parkinson.	Marie-Christine CHARTIER-HARLIN, Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, LiNCog, UMR-S1172 - Marie-Chistine.Chartier-Harlin@inserm.fr	13
Role of mechanical signaling in synaptic plasticity	Devrim KILINC - Team: Molecular Determinants of Alzheimer's Disease and Related Disorders - Inserm U1167, Risk Factors and Molecular Determinants of Aging-related Diseases - devrim.kilinc@pasteur-lille.fr	13
Contrôle hormonal de l'oligodendrogenèse gestationnelle	Ariane SHARIF - UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center - Laboratoire Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine - Bâtiment Biserte - ariane.sharif@inserm.fr	14

Phénotypes cellulaires/in vivo de la protéine parkinsonienne LRRK2	Jean-Marc TAYMANS – Equipe ‘Brain Biology & Chemistry’, UMR-S 1172 Lille Neuroscience & Cognition – jean-marc.taymans@inserm.fr	14
Parcours Diabète et Maladies cardiovasculaires		
The molecular clock in liver fibrosis	Philippe LEFEBVRE, Univ. Lille, UMR Inserm 1011. philippe-claude.lefebvre@inserm.fr	16
Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal	Marie FRIMAT - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	16
The role of the mitochondrial protein CHCHD4 in endothelial cell function	Anna Rita CANTELMO - U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille - Rue du Professeur Calmette - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	17
Evaluation of pharmacological therapies for NASH in a new preclinical mouse model of NASH/NAFLD	Fanny LALLOYER - Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille - +3320877996 - fanny.lalloyer@univ-lille.fr	17
Metabolic effects of Sodium-Glucose-Co-Transporter-4 Inhibition : From Mouse Studies to Clinical Translation	Caroline BONNER - Institut Pasteur de Lille, Inserm UMR 1190 Translational Research of Diabetes, Faculty of Medicine - caroline.bonner@univ-lille.fr	18
Recherche de biomarqueurs de complication du diabète dans les ongles : développement et validation d’une méthode de chromatographie liquide couplée à la détection par fluorescence	Frédéric TESSIER - U1167 - RID-AGE - frederic.tessier@univ-lille.fr	18
Résistance à l’insuline et masse des cellules bêta pancréatiques: identification des mécanismes moléculaires associés dans la plasticité des cellules β pancréatiques au cours du diabète.	Jean-Sébastien ANNICOTTE – INSERM UMR1167 RID-AGE – Faculté de Médecine-Pôle Recherche, Université de Lille – +33 (0)3 20 97 42 54 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr	19
Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche pharmacologique.	Jean-Sébastien ANNICOTTE – INSERM UMR1167 RID-AGE – Faculté de Médecine-Pôle Recherche, Université de Lille – +33 (0)3 20 97 42 54 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr	19
Le récepteur nucléaire Rev-Erb α dans l’intestin : un acteur dans le contrôle de la triglycéridémie post-prandiale ?	Olivier BRIAND – INSERM U1011, EGID, Laboratoire JK, Pôle recherche, Faculté de médecine – olivier.briand@univ-lille.fr	20

Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. UMR1011, « récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires ». rejane.lestrelin@univ-lille.fr	20
Role of Δ^9 -desaturase activity in the bone loss related to osteoporosis in vivo and in vitro	Alexandrine DURING - Marrow Adiposity and Bone Laboratory - MABLab ULR 4490, Univ Lille - alexandrine.during@univ-lille.fr	21
Rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans l'angiogenèse	Benoit POURCET – Université de Lille INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – benoit.pourcet@univ-lille.fr	21
Etude de l'interaction FAT10/PPAR α au cours du développement de la NASH	Audrey HELLEBOID. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. audrey.helleboid@univ-lille.fr	22
Caractérisation de la O-GlcNAcylation dans les érythrocytes et le plasma de patients avec un diabète de type 1 – Lien avec l'équilibre glycémique et l'exercice	Caroline CIENIEWSKI-BERNARD / Elsa HEYMAN - URePSSS-ULR7369, équipe Activité Physique, Muscle, Santé, Université de Lille - caroline.cieniewski-bernard@univ-lille.fr ; elsa.heyman@univ-lille.fr	22
Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.	David DOMBROWICZ – UMR 1011. Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 0320877967 - david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	23
Parcours Oncologie fondamentale et clinique		
Rôle des effecteurs de la voie UPR dans la réponse thérapeutique des tumeurs oesogastriques	Olivier PLUQUET – Institut OncoLille, Canther, Université de Lille - CNRS UMR 9020 – Inserm 1277 - olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr	25
Rôle de la voie ATF6alpha dans les effets pro-tumorigènes du phénotype de sécrétion associé à la sénescence (SASP).	Olivier PLUQUET – Institut OncoLille, Canther, Université de Lille - CNRS UMR 9020 – Inserm 1277 - olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr	25
Evaluation d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle dans la Leucémie Aigüe Myéloïde.	Marie-Hélène DAVID-CORDONNIER. INSERM UMR-S1277 - CNRS UMR 9020, CANTHER, Eq. « Facteurs de Persistance des Cellules Leucémiques », IRCL - marie-helene.david@inserm.fr	26
Structure et rôles des gangliosides O-acétylés dans des lignées d'ostéosarcome	Sophie GROUX-DEGROOTE - UGSF, UMR CNRS 8576, Université de Lille, Bât C9 - sophie.groux-degroote@univ-lille.fr	26
Ciblage thérapeutique du long ARN non codant DNM3OS pour le traitement du Syndrome d'Alport	Christelle CAUFFIEZ – UMR 9020 CNRS – U1277 Inserm CANTHER, Equipe « Sénescence, Fibrose et Cancer », Institut OncoLille – christelle.cauffiez@univ-lille.fr	27

Caractérisation moléculaire et cellulaire de sous-clones leucémiques génétiquement définis	Carine BRINSTER - OncoLille, CANTHER, CNRS UMR9020, INSERM UMR1277, Bd du Prof Jules Leclercq, LILLE - carine.brinster@inserm.fr	27
Rôle des canaux TRP dans la résistance à la chimiothérapie des cellules cancéreuses mammaires	Dimitra GKIKA - CANTHER, UMR 9020 CNRS – UMR 1277 Inserm, Eq. « Plasticité cellulaire et Cancer » - dimitra.gkika(@)univ-lille.fr	28
METABONET	Lucie COPPIN – ONCOLille, Laboratoire Canther, équipe « Mucines, Cancer et Résistance aux Drogues ». lucie.coppin@inserm.fr	28
Etude du rôle des vésicules extracellulaires chimio-induites dans le processus métastatique du cancer du sein triple négatif	Xuefen LE BOURHIS - Laboratoire CANTHER, UMR 9020 CNRS - U1277 Inserm - xuefen.le-bourhis@univ-lille.fr	29
Modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles du gène MLH1 basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites	Julie LECLERC – CANTHER (Hétérogénéité, Plasticité et Résistance des Cancers aux Thérapies), UMR9020 CNRS, U1277 Inserm, Université de Lille, CHU de Lille - julie.leclerc@inserm.fr ; julie.leclerc@chu-lille.fr	29
Evaluation de la toxicité de la cigarette électronique et du tabac chauffé dans des cellules épithéliales pulmonaires humaines.	Sébastien ANTHERIEU et Anne PLATEL – ULR 4483 - Faculté de Médecine, Pôle Recherche et Faculté de Pharmacie - sebastien.antherieu@univ-lille.fr	30
Parcours Immunité, Inflammation et Infection		
Impact de l'exposition de souris gestantes aux particules atmosphériques ultrafines sur la susceptibilité à l'asthme de la descendance	Jean-Marc LO GUIDICE, ULR4483 – IMPECS (IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé), jean-marc.lo-guidice@univ-lille.fr	32
Dissecting key factors for apicomplexan parasite proliferation using Toxoplasma gondii as a model.	Mathieu GISSOT - CIIL – Equipe BAP - 1, rue du Professeur Calmette, 59000 Lille - mathieu.gissot@pasteur-lille.fr	32
Etude des mécanismes impliqués dans l'hétérogénéité d'expression phénotypique des microangiopathies thrombotiques	Marie FRIMAT - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	33
Rôle des glycosaminoglycanes du glycocalyx endothélial glomérulaire dans la physiopathologie du syndrome hémolytique et urémique atypique.	Marie FRIMAT, - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	33
Effets d'une exposition au benzo[a]pyrène (BaP) sur la santé intestinale chez la souris.	Cécile VIGNAL – U1286, INFINITE. Faculté de Médecine, Pôle Recherche - cecile.vignal2@univ-lille.fr	34

Remodelage et altérations de la composition du mucus gastrique chez les enfants infectés par Helicobacter pylori	Catherine ROBBE MASSELOT – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle – Av de Halley - catherine.robbe-masselot@univ-lille.fr	34
Rôle des Récepteur Vénus kinases dans le développement du parasite Schistosoma mansoni	Jérôme VICOONE - Equipe CBF : Chemical Biology of Flatworms, CIIL, UMR 9017 CNRS, U1019 INSERM, Institut Pasteur de Lille. jerome.vicogne@ibl.cnrs.fr	35
Etude du rôle de l'IgG2B d'origine astrocytaire comme gardienne de la conversion du phénotype astrocytaire vers un phénotype de progéniteur neuronal.	Michel SALZET (michel.salzet@univ-lille.fr) et Franck RODET (franck.rodet@univ-lille.fr) - Laboratoire PRISM, Inserm U1192, Université de Lille	35
Description et rôle de l'immunité humorale dans les maladies fibrosantes systémiques	Silvia SPECA – Infinite, U1286 Inserm, Université de Lille, CHU de Lille, Faculté de Médecine, Pôle Recherche silvia.speca2@univ-lille.fr	36
Molecular dynamic studies of structure-function relationships of P2X7 modulators	Nicolas RENAULT - U1286 Infinite, Université de Lille - nicolas.renault@univ-lille.fr	36
Structure-activity relationships and inverse screening of novel compounds active against Toxoplasma gondii	Amaury FARCE - U1286 Infinite, Université de Lille - amaury.farce@univ-lille.fr	37
Identification of motifs of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 involved in viral assembly.	Sandrine BELOUZARD, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Eq. virologie moléculaire et cellulaire. sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr	37
Role of $\Delta 9$ -desaturase activity in the bone loss related to osteoporosis in vivo and in vitro	Alexandrine DURING - Marrow Adiposity and Bone Laboratory - MABLab ULR 4490, Univ Lille - alexandrine.during@univ-lille.fr	38
Effets de la contamination alimentaire par les microplastiques sur la santé intestinale	Mathilde BODY-MALAPEL – INFINITE U1286 – Faculté de Médecine Pôle Recherche – mathilde.body@univ-lille.fr	38
Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.	David DOMBROWICZ – UMR 1011. Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 0320877967 - david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	39
Analogues d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques du foie	Rodolphe CARPENTIER, Cyril SOBOLEWSKI - INFINITE U1286 - Faculté de Médecine, Université de Lille - rodolphe.carpentier@univ-lille.fr	39
Parcours Santé de Précision		
The molecular clock in liver fibrosis	Philippe LEFEBVRE, Univ. Lille, UMR Inserm 1011. philippe-claude.lefebvre@inserm.fr	41

Anatomo-radiological correlations in Parkinson's disease models.	Nacim BETROUNI & Charlotte LALOUX - INSERM U1172, Lille Neuroscience & cognition center - nacim.betrouni@inserm.fr	41
Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal	Marie FRIMAT - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	42
Etude des mécanismes impliqués dans l'hétérogénéité d'expression phénotypique des microangiopathies thrombotiques	Marie FRIMAT - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr	42
The role of the mitochondrial protein CHCHD4 in endothelial cell function	Anna Rita CANTELMO - U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille - Rue du Professeur Calmette - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	43
Evaluation of pharmacological therapies for NASH in a new preclinical mouse model of NASH/NAFLD	Fanny LALLOYER - Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille - +33320877996 - fanny.lalloyer@univ-lille.fr	43
Metabolic effects of Sodium-Glucose-Co-Transporter-4 Inhibition : From Mouse Studies to Clinical Translation	Caroline BONNER - Institut Pasteur de Lille, Inserm UMR 1190 Translational Research of Diabetes, Faculty of Medicine - caroline.bonner@univ-lille.fr	44
Recherche de biomarqueurs de complication du diabète dans les ongles : développement et validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la détection par fluorescence	Frédéric TESSIER - U1167 - RID-AGE - frederic.tessier@univ-lille.fr	44
Nouvelles perspectives de traitements des pathologies rares de la glycosylation	François FOULQUIER - UGSF Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle – Université de Lille - francois.foulquier@univ-lille.fr	45
A mannose for your antibody : antibody recognition of mannose	Julie BOUCKAERT – UGSF – Bâtiment IRI, Avenue de Halley, Villeneuve d'Ascq – julie.bouckaert@univ-lille.fr	45
Modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles du gène MLH1 basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites	Julie LECLERC – CANTHER (Hétérogénéité, Plasticité et Résistance des Cancers aux Thérapies), UMR9020 CNRS, U1277 Inserm, Université de Lille, CHU de Lille - julie.leclerc@inserm.fr ; julie.leclerc@chu-lille.fr	46
Le récepteur nucléaire Rev-Erb α dans l'intestin : un acteur dans le contrôle de la triglycéridémie post-prandiale ?	Olivier BRIAND – INSERM U1011, EGID, Laboratoire JK, Pôle recherche, Faculté de médecine – olivier.briand@univ-lille.fr	46
Molecular dynamic studies of structure-function relationships of P2X7 modulators	Nicolas RENAULT - U1286 Infinite, Université de Lille - nicolas.renault@univ-lille.fr	47

Structure-activity relationships and inverse screening of novel compounds active against <i>Toxoplasma gondii</i>	Amaury FARCE - U1286 Infinite, Université de Lille - amaury.farce@univ-lille.fr	47
Exploring the Molecular Basis of Tau Protein Aggregation Using Single-Domain Antibodies That Bind Tau Protein	Isabelle LANDRIEU, CNRS EMR 9002 Integrative structural Biology – U1167 RID-AGE ULille-Inserm-Institut Pasteur de Lille, Risk Factors and Molecular Determinants of aging related diseases- Isabelle.landrieu@univ-lille.fr	48
Identification of motifs of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 involved in viral assembly.	Sandrine BELOUZARD, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Eq. virologie moléculaire et cellulaire. sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr	48
Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN. UMR1011, « récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires ». rejane.lestrelin@univ-lille.fr	49
Rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans l'angiogénèse	Benoit POURCET – Université de Lille INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – benoit.pourcet@univ-lille.fr	49
Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.	David DOMBROWICZ – UMR 1011. Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 0320877967 - david.dombrowicz@pasteur-lille.fr	50
Identification de cibles thérapeutiques pour améliorer la qualité du vieillissement	Chantal FRADIN - U1167 RID-AGE, équipe 5 - chantal.fradin@univ-lille.fr	50
Parcours Anatomie : recherche biomédicale sur corps de donateur		
Si vous êtes intéressé par un projet de Master 2 dans ce parcours, merci de prendre contact directement avec le Pr DRIZENKO.		

Parcours Neurosciences

Sujet : Therapeutic potential of neuroprotection of anti-ferroptotic drugs in Parkinson's disease.

Tuteur : **David DEVOS** - Team « Degenerative and Vacular Cognitive disorders », Lille Neuroscience & cognition center, U1172 Inserm, CHU de Lille. David.DEVOS@chu-lille.fr

Neurodegenerative diseases are an upcoming tsunami already affecting millions of people. After 40 years of failure, there is an urgent need of a game changing strategy for neuroprotective treatment. Degeneration occurs in central nervous system regions associated with memory (Alzheimer's disease), automaticity (Parkinson's disease, PD) and motor function (amyotrophic lateral sclerosis), all of which require a high oxygen demand for harnessing neuronal energy. In PD, a progressive degeneration of the substantia nigra pars compacta is associated with the appearance of iron accumulation. At a molecular level, α -synuclein regulates dopamine and iron transport with PD-associated mutations in this protein causing functional disruption to these processes. The molecular pathways that cascade down from such dyshomeostasis still remain to be fully elucidated but strong inroads have been made in recent years. We demonstrated that these alterations can trigger susceptibility to an iron-dependent cell-death pathway with unique lipoperoxidation signatures called ferroptosis.

This project proposes to go further into key modulators of this cell-death pathway that could be new therapeutic targets against ferroptosis. This project will analyse key modulators of this cell-death pathway using human dopaminergic cell culture and unique murin models (GPX4 and ACSL4 KO) with genetic and pharmacologic modulation associated with human dosages coming from large cohorts of patients and clinical trials.

This project will further demonstrate the key modulator of ferroptosis and their therapeutic potential in clinical trials in progress (European clinical trial Fairpark-II) and upcoming (6 new drugs in development).

Title : Anatomico-radiological correlations in Parkinson's disease models.

Supervision : **Nacim BETROUNI & Charlotte LALOUX** - INSERM U1172, Lille Neuroscience & cognition center - nacim.betrouni@inserm.fr - Tel 03.20.44.63.54

Animal models of neuro-degenerative diseases play an important role in the understanding of the mechanisms and in therapeutic development. In our team we use three models of Parkinson's disease. They are complementary and model various aspects of the disease at different stages. In previous studies, these models have been explored by different modalities such as magnetic resonance imaging, behavioural analysis and histology. In the present project, we aim to investigate the correlations between imaging markers and those from tissular analysis (neuronal death, protein accumulations, inflammation, etc.), with the intention of highlighting specific signatures of the disease.

Title : Dissection of Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome

Tutor: **Paolo GIACOBINI** - Laboratory: Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain, Lille Neuroscience & Cognition, Inserm UMR-S 1172, Bâtiment Biserte - paolo.giacobini@inserm.fr

PCOS is the most common endocrine disorder affecting up to 18% of women worldwide. Current diagnosis is based on the concurrence of at least two of the cardinal clinical findings : hyperandrogenism, irregular menstrual cycles and polycystic ovarian morphology. The syndrome imposes a heavy health burden as it covers also metabolic disturbances including obesity, type 2 diabetes and insulin resistance. The development of treatment options is an urgent need since there isn't currently a cure.

Intrauterine life may be implicated in the origin of PCOS. Among factors that may be at the origin of PCOS are excessive exposure during fetal life to androgens and/or anti-Müllerian hormone (AMH). Exposure of the female fetus to excessive androgens and/or AMH consistently induces PCOS-like traits in female offspring in different animal models, however, a paucity of data exists for equivalent males.

One key neuroendocrine aberration in most women with PCOS is increased luteinizing hormone (LH) pulse frequency. This suggests an increase in activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the hypothalamus. Importantly, we have previously demonstrated that AMH plays unexpected extra-gonadal roles in regulating hypothalamic function, impinging on GnRH neuronal activation. Altogether, these evidences suggest that alterations of GnRH neuronal activity/secretion could be the basis for neuroendocrine anomalies that accompany the reproductive and metabolic disturbances in women with PCOS.

In this project, the PhD candidate will dissect the GnRH-sensitive neuroendocrine pathways underlying the origin of PCOS health-related changes.

Titre : Modalités d'interaction des cellules du système nerveux avec les vésicules extracellulaires tumorales mammaires.

Tuteurs : **Christophe LEFEBVRE** et **Franck RODET** - Laboratoire PRISM, U1192 Inserm, FST-Biologie, <https://www.laboratoire-prism.fr/christophe.lefebvre@univ-lille.fr> ; franck.rodet@univ-lille.fr

Les métastases cérébrales dans le cadre d'un cancer du sein humain de phénotype basal triple négatif sont parmi les métastases les plus fréquentes et constituent une cause importante de décès, entre autre lors d'une récurrence. Dans ces mécanismes, les cellules cancéreuses deviennent mésoenchymateuses et provenant des lésions primaires envahissent les tissus environnants et pénètrent dans le système circulatoire pour ensuite coloniser le système nerveux central. Pour cela, les cellules cancéreuses préparent à distance une niche pré-métastatique (PMN) appropriée dans le tissu nerveux en libérant des facteurs capables d'interagir avec les cellules nerveuses. Cela permet de manipuler l'accès aux nutriments, remodeler la matrice extracellulaire et recruter des cellules immunitaires. Des études récentes ont mis en évidence tout l'intérêt des vésicules extracellulaires (VEs) comme médiateurs critiques dans la préparation des PMN dans le cerveau. Les VEs sont d'importants messagers et transporteurs de signaux biologiques à distance en fournissant des effecteurs ou des régulateurs sous forme de protéines, lipides et acides nucléiques. Le laboratoire s'est spécialisé dans la caractérisation protéique des surfaces vésiculaires afin d'identifier les signatures spécifiques de VEs issues de clones cellulaires triple négatif présentant un tropisme métastatique particulier (moelle osseuse, poumon et cerveau). Ainsi, des cibles moléculaires caractéristiques sont en cours d'identification à la surface des VEs tumorales colonisant le système nerveux. L'objectif du projet sera de préciser in vitro le rôle de ces molécules d'intérêt dans l'interaction des VEs avec les différents types de cellules nerveuses.

Titre : Caractérisation comportementale et en imagerie cérébrale d'un modèle de rat de maladie de Parkinson

Tutrice: **Charlotte LALOUX** - Equipe « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires » – Unité INSERM UMR1172 LiNCOG, Fac de médecine, Pole recherche - 03.20.44.54.49 - charlotte.laloux@univ-lille.fr

La maladie de Parkinson, outre ses symptômes moteurs connus, est aussi caractérisée par des troubles anxieux et une altération des fonctions cognitives. Ces troubles non-moteurs sont encore mal pris en charge dans la pratique clinique en raison de leur origine physiopathologique méconnue. Pour mieux comprendre les causes possibles de l'apparition de ces altérations, l'objectif du présent projet de recherche est d'étudier un modèle animal mimant ces symptômes de la pathologie humaine.

L'analyse comportementale des rats se déroulera sur 4 mois avec des tests évaluant les capacités sensori-motrice, le degré d'anxiété, ainsi qu'une tâche d'apprentissage/mémoire visuo-spatiale et de flexibilité mentale et/ou de performance attentionnelle qui seront réalisées en chambre de conditionnement opérant avec écran tactile. Le cerveau des animaux sera aussi étudié en imagerie cérébrale in vivo par IRM.

Ce travail s'inscrit dans un projet de recherche visant à corrélérer les anomalies observées en imagerie avec des marqueurs de la dysfonction tissulaire dans les zones cérébrales impliquées dans les troubles psycho-comportementaux et cognitifs associés à la maladie.

Sujet : Etudes des protéines parkine, alpha-synucléine et GBA1 dans la maladie de Parkinson

Tuteur : **Marie-Christine CHARTIER-HARLIN**, Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, LiNCog, UMR-S1172, 1 place de Verdun - Tél. : 03 20 95 27 29 - Marie-Christine.Chartier-Harlin@inserm.fr

La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par la mort des neurones dopaminergiques et des dépôts d'alpha-synucléine (a-syn) dans les neurones survivants. Les mutations de ce gène et celui de la parkine (PK) conduisent respectivement à des formes autosomiques dominantes et récessives de la MP. La PK est une E3-ligase et aussi un facteur de transcription (TF). La glucocérébroside 1 (GBA1) est un autre gène modulant le risque de MP et conduisant à une accumulation d'a-syn. L'hypothèse serait que la PK pourrait réguler la transcription de l'a-syn ex-vivo et in vivo directement ou indirectement, via le contrôle de GBA1.

Le but ultime du projet est de mieux comprendre la biologie des 3 protéines clefs impliquées dans la MP et permettre la caractérisation de l'interaction fonctionnelle et moléculaire entre PK, a-syn et GBA1. Pour cela, différents tests cellulaires et moléculaires, in vivo et in vitro seront menés ainsi que des études ChIP-seq et transcriptomes de cellules issues de patients. De plus, la détection de modifications d'a-syn et GBA1 dans des échantillons de fluides humains pourrait conduire à de nouvelles voies d'identification de biomarqueurs de la MP.

Ce projet est actuellement financé par une ANR Synapark et pourrait se poursuivre par une thèse.

Sujet : **Etude de perturbations du trafic cellulaire dans la maladie de Parkinson.**

Tuteur : **Marie-Christine CHARTIER-HARLIN**, Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, LiNCog, UMR-S1172, 1 place de Verdun - Tél. : 03 20 95 27 29 - Marie-Christine.Chartier-Harlin@inserm.fr

Comprendre les mécanismes permettant le transfert de l'alpha-synucléine entre les cellules (a-syn) est une question importante pour le développement de futures thérapies neuroprotectrices ou l'identification de biomarqueurs de synucleopathies, mais ces connaissances restent insuffisantes. Par exemple, cette protéine emblématique de la maladie de Parkinson, peut sortir de la cellule par différents mécanismes de sécrétion non-conventionnelle. Or, nos travaux ainsi que ceux d'autres équipes montrent que des protéines impliquées dans le trafic cellulaire, interviennent dans sa sécrétion extracellulaire et/ou associées aux vésicules extracellulaires (EVs).

Nous proposons d'étudier en modèles cellulaires dopaminergiques et/ou en fluides humains, les niveaux de protéines impliquées dans la maladie de Parkinson dont celui de l'a-syn et ceux de marqueurs d'EVs afin de mieux comprendre le rôle de ces protéines.

Les méthodes utilisées sont déjà mises au point et mettent en jeu dont les techniques de transductions de vecteurs viraux, transfections cellulaires, modulation pharmacologique ou moléculaire, isolements d'EVs, Western-Blot, Elisa, immunohistochimie, et microscopie confocale. Ce projet collaboratif est actuellement financé et pourrait se poursuivre par une thèse.

Title : **Role of mechanical signaling in synaptic plasticity**

Supervisor : **Devrim KILINC** - Team: Molecular Determinants of Alzheimer's Disease and Related Disorders - Inserm U1167, Risk Factors and Molecular Determinants of Aging-related Diseases - devrim.kilinc@pasteur-lille.fr

Chemical synapses of the nervous system form the basis of learning and memory. Their regulation is a key factor in understanding neuropathological processes leading to cognitive decline and dementia. Accordingly, synapse loss due to the disruption of neuronal plasticity mechanisms is an early event in the Alzheimer's disease (AD) pathogenesis. Synapses undergo activity-dependent structural change, which involves a number of mechanically-relevant processes, including cytoskeleton and cell adhesion molecules (CAMs) (doi.org/10.3389/fncel.2018.00483). However, little is known about the mechanical aspects of synaptic plasticity, and if and how AD genetic risk factors are involved therein. Within this framework, this M2 project aims to develop a model system for the induction of pre- and post-synaptic structures on primary neurons through mechanical stimulation of N-Cadherin (NCad), a transsynaptic CAM, through magnetic tweezers-based force application (doi.org/10.1039/c3ib40185e) in a microfluidic model. We will grow neurons in multi-chamber devices to isolate their dendrites and axons (doi.org/10.1002/adhm.201600895), target them with magnetic particles functionalized against NCad ectodomains, and analyze shape change and synaptic protein accumulation via live microscopy and/or immunocytochemistry. In complementary experiments, we will analyze the synaptic localization of NCad as a function of synaptic potentiation and AD-related synaptotoxicity. This is an ambitious project at the intersection of neurodegenerative diseases and mechanobiology fields that deals with an emerging, yet understudied concept using custom, innovative tools.

Titre : Contrôle hormonal de l'oligodendrogenèse gestationnelle

Tutrice : **Ariane SHARIF** - UMR-S1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center - Laboratoire Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine - (<https://hypothalamus.eu/>) - Bâtiment Biserte - 03-20-62-20-65 - ariane.sharif@inserm.fr

La réussite d'une gestation nécessite de profondes modifications dans le fonctionnement cérébral afin d'induire les adaptations centrales et périphériques requises au bon déroulement de la grossesse, à l'accouchement, à la lactation et à l'apparition du comportement maternel. Des travaux du laboratoire ont récemment révélé un nouveau processus de plasticité cérébrale associé à la gestation chez la rate, en montrant que la gestation favorise la formation de cellules du lignage oligodendroglial dans l'hypothalamus, et que la production de ces nouvelles cellules est importante pour la mise en place du comportement maternel. Cependant, les mécanismes régulant cette oligodendrogenèse gestationnelle dans l'hypothalamus restent à explorer. La gestation s'accompagne de profondes modifications dans les concentrations de plusieurs hormones, en particulier les œstrogènes, la progestérone et la prolactine. Ces hormones sont connues d'une part pour promouvoir la mise en place du comportement maternel via des mécanismes encore mal compris, et d'autre part pour réguler l'oligodendrogenèse dans d'autres régions cérébrales que l'hypothalamus. Nous proposons donc l'hypothèse que les hormones de la gestation pourraient être les déterminants moléculaires favorisant l'oligodendrogenèse gestationnelle dans l'hypothalamus.

Ce projet vise à rechercher si l'oligodendrogenèse dans l'hypothalamus chez la rate adulte est régulée par les hormones, en particulier les hormones de la reproduction (stéroïdes gonadiques, prolactine). Il comprendra des expériences in vivo (analyse de l'expression des récepteurs aux hormones, modulations hormonales et conséquences sur la néogenèse cellulaire) et in vitro (cultures primaires de cellules oligodendrogiales) chez la rate. La réalisation de ce projet de recherche permettra de mieux comprendre les mécanismes de régulation physiologique de la plasticité cellulaire dans l'hypothalamus adulte ainsi que les bases neurobiologiques du comportement maternel.

Titre : Phénotypes cellulaires/in vivo de la protéine parkinsonienne LRRK2

Tuteur : **Jean-Marc TAYMANS** – Equipe 'Brain Biology & Chemistry', UMR-S 1172 Lille Neuroscience & Cognition – Place de Verdun – 0320298868 – jean-marc.taymans@inserm.fr

La maladie de Parkinson (MP) est la maladie neurodégénérative motrice la plus répandue et la 'leucine-rich repeat kinase 2' (LRRK2) en est un déterminant génétiques importants. LRRK2 est une protéine codant plusieurs domaines fonctionnels tels que domaines GTPase, kinase et plateformes d'interaction. LRRK2 est l'élément central d'une voie de signalisation régulant la morphologie cellulaire (comme l'arborisation neuronale) et la physiologie vésiculaire (tels que l'autophagie ou le relâchement de neurotransmetteurs). Notre recherche sur ces voies de signalisation ont permis d'identifier plusieurs étapes clés de sa signalisation tant en modèles expérimentaux que dans des échantillons de patients de la MP, ouvrant des perspectives pour le développement de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles thérapies neuroprotectrices.

Les travaux de ce stage M2 porteront sur un ou plusieurs des mécanismes de la voie de signalisation LRRK2, en particulier à travers la phosphoregulation de LRRK2 et à travers les nouveaux substrats et interacteurs de LRRK2. Des approches moléculaires et pharmacologiques seront développées pour réguler l'activation de LRRK2 et pour étudier le lien entre l'activation de LRRK2 et effets cellulaires tels que la physiologie vésiculaire, relargage exosomal, la morphologie cellulaire ou les changements d'expression de gènes marqueurs de l'activité de LRRK2. Plusieurs techniques de pointe de la biologie moléculaire et cellulaire seront employées dont les manipulations moléculaires et pharmacologiques en culture cellulaire et in vivo, application de vecteurs viraux en culture cellulaire, la modulation de l'expression génique par la technologie CRISPR, l'immunocytochimie et l'immunohistochimie, microscopie confocale ou dosages enzymatiques in vitro.

Parcours Diabète et Maladies cardiovasculaires

Title: **The molecular clock in liver fibrosis**

Mentor: **Philippe LEFEBVRE**, Univ. Lille, UMR Inserm 1011. philippe-claude.lefebvre@inserm.fr

Our laboratory has a longstanding interest in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis. We identified altered signaling pathways in humans which may be causal in disease progression (see references below). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of liver dysfunctions detected in its mildest form as the build-up of excess fat in the liver. Intimately linked to obesity and type 2 diabetes, the disease progresses within years towards an inflammatory state (NASH) and eventually induces liver fibrosis, a detrimental excess of extracellular matrix deposition that strongly impacts physical and functional properties of this organ. The major contributors in the fibrogenic response to liver damage are hepatic stellate cells (HSCs). During NASH, HSCs undergo a critical 'activation' process characterized notably by massive extracellular matrix component production. The circadian clock (CC) is critical in establishing cellular and tissular homeostasis. Timed by zeitgebers such as light and food intake, organs exhibit cyclic expression of CC mRNA transcripts and of proteins which adjust cellular activities to external cues. Our preliminary data suggest that components of the molecular clock participates into HSC activation. This project will investigate further this relationship.

Upon completion of his/her training in an environment fostering scientific interactions, the candidate is expected to master basic cellular and molecular biology techniques and essential analysis tools, to be able to apprehend the general purpose of his/her research project, and to acquire written and oral presentation skills.

Key references: Berthier, A., et al. (2018). PNAS, 115, E11033-E11042 ; Bobowski-Gerard, M., et al. (2022). Nat. Comm. 13.-33063-9 ; Lefebvre, P., et al. (2017). JCI Insight 2, e92264 ; Margerie, D., et al. (2019). BMC Medical Genomics 12. 10.1186/s12920-019-0536-1 ; Vandel, J., et al. (2021).. Hepatology 73, 920-936.

Sujet : **Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal**

Tutrice : **Marie FRIMAT** - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

L'incidence croissante de l'insuffisance rénale chronique et la durée de vie insuffisante des greffons rénaux soulignent l'enjeu majeur du vieillissement rénal, dont le processus est médié par le développement de lésions vasculaires. Le rôle du récepteur aux produits de glycation avancée (RAGE) est largement suspecté, cependant les mécanismes moléculaires doivent être clarifié. Dans ce projet, RAGE, ses ligands et voies de signalisation seront étudiés en condition de vieillissement vasculaire à partir de biopsies rénales issues de cohortes de patients (rein natif >70ans, greffons avec lésions vasculaires liées au vieillissement). Dans le but d'étudier spécifiquement le compartiment vasculaire, nous réaliserons une étude par single nuclei RNAseq, évaluant ainsi la place de RAGE et ses connexions avec les autres voies du vieillissement rénal chez l'homme. En parallèle, un modèle de réduction de masse néphronique (mimant un vieillissement rénal prématuré) sera appliqué sur des souris WT et RAGE^{-/-}. Les mécanismes liant RAGE à l'inflammaging seront clarifiés en ciblant notamment le système du complément. En effet, l'activation du complément est impliquée dans l'inflammaging, mais les liens possibles avec RAGE reste imprécis. En parallèle, nous étudierons la dysfonction mitochondriale, l'inflammation bas-grade, le stress oxydatif, la sénescence cellulaire et analyserons la corrélation entre ces différents marqueurs connus pour être influencés par RAGE et le vieillissement rénal et vasculaire. Ce projet vise ainsi à mieux comprendre la physiopathologie du vieillissement rénal et constituera, le cas échéant, une ouverture vers l'évaluation clinique des antagonistes de RAGE dans la prévention du vieillissement rénal.

Matériels et méthodes : Isolement de nuclei à partir de biopsies rénales de patients et analyse transcriptomique (analyse sous traitée) ; Sur échantillons murins : Immunohistochimie, Immunofluorescence, WB, RT-PCR.

Title : The role of the mitochondrial protein CHCHD4 in endothelial cell function

Tutor : **Anna Rita CANTELMO** - U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille - Rue du Professeur Calmette - 03 20 33 70 78 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Mitochondria exert central functions in bioenergetics, metabolism, and apoptosis. The correct function of these organelles requires the import of > 1000 nucleus-encoded proteins as the mitochondrial genome provides only 13 proteins. A key component of the mitochondrial protein import machinery is the evolutionarily conserved AIF/CHCHD4 oxidoreductase that catalyzes the oxidative folding of targeted proteins after they cross the outer mitochondrial membrane. This mechanism is finely tuned and it is affected in disease.

Using a multidisciplinary approach, combining molecular and cellular biology, this project aims at i) studying the role and functional relevance of AIF/CHCHD4 in endothelial cells, and ii) characterizing the signaling pathways that impact on AIF/CHCHD4-dependent import pathway in angiogenesis in disease. The working hypothesis is that aberrant activity of this import pathway drives pathological angiogenesis. We will investigate angiogenic responses in healthy endothelial cells overexpressing CHCHD4 mimicking pathological endothelial cells.

The results generated with this project promise to provide unprecedented insights that will be useful for the development of novel therapeutic strategies for a variety of human diseases characterized by dysfunctional vasculature, such as cardiovascular disorders.

Title : Evaluation of pharmacological therapies for NASH in a new preclinical mouse model of NASH/NAFLD

Supervisor: **Fanny LALLOYER** - Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille - +33320877996 - fanny.lalloyer@univ-lille.fr

NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) is the most common liver disease in the world, with a prevalence estimated at 25% of the general population, but reaching 80-90% in obese adults and 50-70% in patients with type 2 diabetes. This pathology has now become a veritable global “epidemic” whose incidence continues to increase, in parallel with the growing epidemic of obesity and diabetes. NAFLD is the hepatic expression of the metabolic syndrome and is characterized in its first stage by an excessive accumulation of fat in the liver, considered as benign steatosis, in the absence of excessive alcohol consumption. During the progression of NAFLD, simple steatosis can progress to NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis), diagnosed as a combination of steatosis, inflammation and ballooning of hepatocytes. In the worst cases, liver damage can progress to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which can lead to the death of the patient. Currently, there is no approved therapeutic treatment for patients with NAFLD and NASH, the aggressive form of NAFLD.

In the laboratory, we developed a new mouse model which presents all stages of human NAFLD pathology (liver steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis) under high fat diet for 12 weeks. The project aims to better understand NASH physiopathology and to test novel therapeutic targets for NASH in this model. Histological, biochemical and molecular analyzes will be carried out on the various technical platforms of the laboratory.

Title : Metabolic effects of Sodium-Glucose-Co-Transporter-4 Inhibition : From Mouse Studies to Clinical Translation

Supervisor : **Caroline BONNER** - Institut Pasteur de Lille, Inserm UMR 1190 Translational Research of Diabetes, Faculty of Medicine, Pôle recherche - caroline.bonner@univ-lille.fr

Would inhibiting SGLT4 reverse obesity and prevent the progression to type 2 diabetes (T2D)? Unlike some of its better-known SGLT family members, SGLT4 also exhibits a Na⁺-dependent alpha-methyl-D-glucopyranoside transport system with a Km of 2.6 mM, suggesting that it is a low affinity-type transporter, similar to that of SGLT2. Studies using radiolabeled mannose suggested that an 'SGLT4-like transport system' might be physiologically relevant for intestinal absorption. But unlike SGLT1 and SGLT2, which transport only glucose, SGLT4 transports naturally occurring sugars with a rank order of mannose, glucose, fructose, 1.5AG (artificial sweeteners), and galactose, all enriched in the Western diet (WD), and dangerously elevated in the blood of obese individuals with and without T2D. We hypothesized that SGLT4 inhibition would lower the serum concentrations of these sugars, which would be a "game-changer" for the treatment of such pathological conditions. To address this, we created a global Sgl4 KO mouse using CRISPR/Cas techniques, allowing us to follow wild-type (WT) and Sgl4 KO mice for several months while they were fed the WD. Intriguingly, we discovered that Sgl4 KO mice were protected against obesity and T2D after only three months of feeding the WD when compared to WT mice fed the same diet. These findings suggest that Sgl4 deficiency slows the onset of obesity and hyperglycemia in mice fed the WD. To examine whether inhibition of SGLT4 substrate absorption can prevent obesity induced by the WD using mouse and human studies in parallel, with adequate experimental design and statistical power.

Methods and assessment: Since Sgl4 is expressed in the intestine and islets in mice and humans, and induced by obesity and hyperglycemia the functional characterization of Sgl4-loss-of-function will be evaluated in both organs in vivo and in vitro using isolated islets and intestinal organoids.

Project outcomes: We will advance our knowledge on SGLT4 substrate transport in the intestine and pancreas.

Titre : Recherche de biomarqueurs de complication du diabète dans les ongles : développement et validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la détection par fluorescence

Tuteur : Frédéric TESSIER - U1167 - RID-AGE- 03.20.62.35.61 - frederic.tessier@univ-lille.fr

Dans le monde, la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter et pourrait atteindre 10% de la population mondiale en 2040. En plus du contrôle régulier de la glycémie, il est conseillé aux patients diabétiques d'effectuer certains examens annuels afin de contrôler l'apparition de complications. Malheureusement, l'analyse de l'hémoglobine glyquée recommandée 3 fois par an n'est réalisée que sur moins de la moitié des patients. Les produits de glycation (AGE) sont de bons biomarqueurs pour l'identification précoce des complications potentielles liées au diabète. Différentes études ont montré que certains AGE étaient prédictifs de la rétinopathie diabétique et que les taux d'AGE dans le sang et la peau étaient un prédicteur de maladie microvasculaire. Les méthodes d'analyse actuellement utilisées quantifient quelques AGE par mesures invasives ou bien mesurent la fluorescence caractéristique de certains AGE sur la peau. Pour ce projet de Master 2, l'étudiant(e) devra participer au développement et à la validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de fluorescence pour quantifier plusieurs produits de glycation dans les ongles. Plusieurs questions méthodologiques devront être élucidées, notamment la durée maximale et les conditions optimales de conservation des échantillons et leur méthode de pré-traitement (c'est-à-dire le lavage et l'homogénéisation). La validation de la méthode impliquera les éléments suivants : linéarité, précision, exactitude, spécificité, répétabilité, limites de détection et de quantification et robustesse. Ce projet se fera à partir d'une échantillothèque d'ongles de sujets sains et diabétiques, déjà constituée au laboratoire. L'objectif final sera la publication d'un article scientifique sur notre nouvelle méthode LC-Fluo validée pour la quantification d'AGE dans les coupures d'ongles humains.

Publication récente du laboratoire : Jaramillo Ortiz et al. (2021) Biomarkers of disease in human nails: a comprehensive review. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 1-17

Titre : Résistance à l'insuline et masse des cellules bêta pancréatiques: identification des mécanismes moléculaires associés dans la plasticité des cellules β pancréatiques au cours du diabète.

Tuteur : **Jean-Sébastien ANNICOTTE** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Faculté de Médecine-Pôle Recherche- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – +33 (0)3 20 97 42 54 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Le diabète de type 2 se caractérise par une glycémie élevée et se développe en raison d'une insuffisance de la capacité des cellules bêta pancréatiques à produire de l'insuline et une perte de masse de ces cellules. Bien que l'insulino-résistance entraîne une augmentation transitoire de la masse des cellules bêta, les mécanismes sous-jacents dans les cellules bêta qui contribuent à cette augmentation puis à la perte de masse n'ont pas été entièrement élucidés. Nous proposons dans ce projet d'étudier le rôle de l'insulino-résistance et les mécanismes associés (prolifération, néogenèse, gluco-lipototoxicité) dans le contrôle de l'augmentation puis la perte de masse des cellules bêta pancréatiques. Le but de ce projet de recherche sera d'évaluer la relation entre l'insulino-résistance et plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro, mais également des modèles de souris génétiquement modifiées spécifiquement dans certains tissus soumis à une insulino-résistance médiée par un inhibiteur du récepteur à l'insuline, le S961. Après validation du modèle, une caractérisation moléculaire par séquençage de l'ARN sur noyaux uniques sera réalisée lors de l'augmentation et lors de la perte de masse des cellules bêta. Nous espérons ainsi, au travers de ce projet, identifier de nouvelles cibles responsables du maintien de la masse des cellules productrices d'insuline afin de développer des stratégies thérapeutiques originales qui constitueront les traitements de demain.

Titre : Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche pharmacologique.

Tuteur : **Jean-Sébastien ANNICOTTE** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Faculté de Médecine-Pôle Recherche- 1 place de Verdun- 59045 Lille Cedex – +33 (0)3 20 97 42 54 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Les cellules β pancréatiques, considérées comme le capteur des niveaux de glucose circulants, contrôlent la sécrétion d'insuline par un processus finement régulé. Des dysfonctionnements de ce type cellulaire, associés à une diminution du nombre des cellules β , sont à l'origine de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2. Des études récentes ont montré une plasticité de ces cellules entraînant une perte de leur fonction associée au développement du diabète de type 2. Nos résultats semblent démontrer que des modifications réversibles de l'ARN, appelées épitranscriptome, associées à des modifications de l'activité d'enzymes modifiant la biochimie des ARNs, pourraient jouer un rôle clé dans cette reprogrammation cellulaire. Le but de ce projet de recherche de master 2 sera d'étudier les mécanismes épitranscriptomiques impliqués dans la plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro, basées sur l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques d'enzymes impliquées dans les modifications de l'ARN. Ces données permettront de mieux comprendre les mécanismes de dysfonctionnement des cellules β au cours du développement du diabète et proposer la reprogrammation de l'épitranscriptome comme une nouvelle piste pour l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète de type 2.

Titre : Le récepteur nucléaire Rev-Erb α dans l'intestin : un acteur dans le contrôle de la triglycéridémie post-prandiale ?

Tuteur : **Olivier BRIAND** – INSERM U1011, EGID, Laboratoire JK, Pôle recherche, Faculté de médecine, boulevard du Pr Jules Leclercq, Lille - : 03 20 97 42 11 – olivier.briand@univ-lille.fr

Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription qui modulent l'expression de gènes-cibles en réponse à des ligands spécifiques. Parmi ceux-ci, Rev-Erb α est fortement exprimé dans l'organisme et participe à l'homéostasie énergétique coordonnant le métabolisme des lipides, des glucides et des acides biliaires à l'horloge biologique. L'augmentation de l'amplitude et de la durée de l'hypertriglycéridémie qui suit les repas ou, dyslipémie post-prandiale, constitue un facteur de risque cardiovasculaire du fait de son caractère pro-athérogène et inflammatoire. Chez le patient diabétique ou obèse, la surproduction de chylomicrons par l'intestin en est un contributeur majeur. Dans le cadre de nos travaux, nous avons mis en évidence le contrôle par Rev-Erb α d'étapes-clés du métabolisme des chylomicrons dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle (entérocytes). IQGAP2, un acteur du métabolisme lipidique dans le foie (Chiariello 2012), est le gène le plus fortement régulé par Rev-Erb α comme le révèle une analyse transcriptomique dans la lignée cellulaire Caco-2/TC7. L'utilisation de souris IQGAP2 ko et la mise sous silence de IQGAP2 in vitro ont permis de montrer que la déficience pour ce gène est associée à un défaut d'activation de l'autophagie en réponse à un challenge lipidique ainsi qu'à un stockage cellulaire exacerbé des lipides. Ces données laissent suggérer un rôle de IQGAP2 dans le contrôle exercé par Rev-Erb α dans l'entérocyte. Le projet que nous proposons pour un M2 s'inscrit dans la recherche des mécanismes moléculaires par lesquels le récepteur nucléaire Rev-Erb α et la protéine IQGAP2 contrôlent le turnover des lipides et l'autophagie dans les entérocytes. Nous envisageons ensuite, pour un projet de thèse, la caractérisation de ce processus dans un modèle de souris génétiquement altérées (Rev-Erb α ko intestin-spécifique). Les approches employées relèvent de techniques de biologie cellulaire et moléculaire (analyse d'expression génique et protéique, immunofluorescence indirecte et vidéo microscopie, demi-vie de protéines, invalidation et surexpression de gènes ...). Ce projet s'appuie sur un travail important de culture cellulaire (culture sur filtre de la lignée humaine entérocytaire Caco-2/TC7 et d'organoïdes intestinaux murins et humains).

Titre : Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH

Tutrice : **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. UMR1011 « récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr

Les maladies du foie gras non-alcooliques (NAFLD) touchent un tiers de la population générale. Les NAFLD sont caractérisées par une accumulation intrahépatique de lipides (stéatose) évoluant vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH) pouvant mener au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). A ce jour, aucun traitement médical efficace contre la NASH n'est disponible, hormis le changement du mode de vie ou la chirurgie bariatrique. Parmi les différents mécanismes participant au développement et à la progression de la NASH, la perturbation des voies de dégradation conduisant à la formation des corps de Mallory (MDB) semblerait être un médiateur potentiel de progression de la NASH vers une cirrhose et un CHC. Cependant les mécanismes conduisant à la formation des MDB au cours de la NASH ne sont pas encore connus. Nos analyses transcriptomiques de biopsies de foies issues de 2 cohortes indépendantes de patients obèses atteints de NASH montrent que l'expression de FAT10/UBD est corrélée positivement avec les différents grades histologiques de NAFLD. FAT10 est une protéine de la famille des « ubiquitin-like » impliquée dans les processus de FATylation régulant la dégradation protéique. De manière intéressante, il a été montré que FAT10 est impliquée dans la formation des MDB induits par un agent chimique, le DCC, chez la souris. Le projet de Master 2 vise donc à déterminer le rôle de FAT10 dans la formation des MDB au cours du développement de la NASH, in vitro, dans des modèles d'hépatocytes humains et in vivo, dans un modèle de souris développant une NASH.

Title: **Role of $\Delta 9$ -desaturase activity in the bone loss related to osteoporosis in vivo and in vitro**

Supervisor: **Alexandrine DURING** - Marrow Adiposity and Bone Laboratory - MABLab ULR 4490, Université de Lille - alexandrine.during@univ-lille.fr

Osteoporosis (OP) is a silent and age-related disease characterized by a progressive reduction of bone mass correlated with an increase of bone marrow adiposity. Our hypothesis is that local lipids originated from bone marrow adipocytes might accumulate in the vicinity of bone cells and affect their survival and functions, and thus play a key role in the bone loss during OP development. We reported that the two stearyl-CoA desaturase indexes (16:1/16:0 and 18:1/18:0) were increased in rat osteoporotic femurs (During et al, 2020 Calcif. Tissue Inter.); data that were recently confirmed at earlier stages of OP development.

This Master's work will be part of the on-going LIPIDO's project and will have to evaluate the contribution of the $\Delta 9$ -desaturase: 1°) in vivo, by looking at the effects of a $\Delta 9$ -desaturase activity inhibitor on the bone loss and local lipid profiles in the ovariectomized OVX rat (post-menopausal OP model), and 2°) in vitro, by using an osteoblast culture model capable to produce matrix vesicles and mineral and studying various molecules (lipids, $\Delta 9$ -desaturase inhibitor, cytokines...) on that process of mineralization. Outcomes of this work should allow to understand better the $\Delta 9$ -desaturase role in the pathophysiology of OP, knowing that enzyme is a de novo lipogenesis marker which is increased in several metabolic syndromes.

We are looking for a motivated candidate with a solid background in biochemistry, preferably in the lipid area, with an experience in cell culture, aware of good laboratory practices, and with a good English level.

Titre: **Rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans l'angiogenèse**

Tuteur: **Benoit POURCET** – Université de Lille INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – 01 rue du Pr Calmette – 0320877125 benoit.pourcet@univ-lille.fr

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des gros vaisseaux sanguins provoquée par l'accumulation de cholestérol et de leucocytes dans leur paroi. Au cours de l'athérogenèse, l'épaississement de la paroi vasculaire provoque une hypoxie locale et déclenche l'expansion de la vasa vasorum par angiogenèse. L'immaturation de ce nouveau réseau vasculaire acheminé vers la plaque provoque une fuite de lipides et de leucocytes dans l'intima vasculaire et contribue à leur accumulation. Les mécanismes moléculaires et cellulaires participant à la croissance du réseau sanguin périvasculaire ne sont pas connus. Réduire son expansion pourrait cependant représenter une stratégie thérapeutique innovante dans le traitement de ces maladies. Nos données préliminaires suggèrent que le récepteur nucléaire Rev-erb- α contrôlerait in vivo et in vitro l'angiogenèse et la néovascularisation intraplaque. Le sujet proposé a pour but de déterminer l'impact de Rev-erb- α dans l'angiogenèse en utilisant des approches in vivo et in vitro. Pour cela, l'angiogenèse sera évaluée in vivo par microscopie confocale et à feuille de lumière dans des souris Rev-erb α -/- et leur contrôle en analysant le développement du réseau vasculaire des rétines de nouveau-nés. Le rôle de Rev-erb α sur les processus angiogéniques sera alors analysé en utilisant les modèles 3D de compétition cellulaire en sphéroïdes. Les voies impliquées dans l'angiogenèse seront analysées dans les tissus et les cellules en culture par WES et RT-qPCR. Le sujet de M2R proposé a pour but de déterminer l'impact de Rev-erb- α dans l'angiogenèse au cours de l'athérosclérose et de définir les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués.

Titre: Etude de l'interaction FAT10/PPAR α au cours du développement de la NASH

Tuteur: **Audrey HELLEBOID**. UMR1011 - Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. audrey.helleboid@univ-lille.fr

La prévalence des maladies du foie gras non-alcooliques (NAFLD) est en forte augmentation. Les NAFLD sont initiées par une stéatose évoluant vers la stéatohépatite non-alcoolique (NASH) caractérisée par une inflammation, une ballonnisation des hépatocytes, et parfois une fibrose qui peut évoluer vers des stades plus graves allant de la cirrhose au carcinome hépatocellulaire. Aucun traitement pharmacologique n'est pour le moment disponible. Le laboratoire a montré que l'activation de PPAR α , un récepteur nucléaire fortement exprimé dans le foie, connu pour ses effets anti-inflammatoire, anti-fibrotique et pour favoriser le métabolisme des lipides, est une stratégie thérapeutique prometteuse. Cependant, l'expression génique de PPAR α ainsi que son activité sont diminuées dans les foies des patients atteints de NASH expliquant en partie l'inefficacité des agonistes de PPAR α dans les études cliniques traitant la NASH. Il est donc crucial de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette modulation de PPAR α lors de la progression de la NASH. L'analyse transcriptomique de biopsies hépatiques de patients obèses a montré que l'expression du gène FAT10 (UBD), une protéine ubiquitine-like, augmente au cours de la progression de la NASH, et est inversement corrélée avec l'expression de PPAR α . FAT10 est connue pour être responsable de la FATylation contrôlant la stabilité/dégradation et l'activité de diverses protéines. Ainsi FAT10 pourrait interagir avec PPAR α pour moduler son activité au cours de la NASH. Nos résultats préliminaires montrent que FAT10 interagit avec PPAR α dans les hépatocytes au cours de la progression de la NASH in vivo dans des biopsies de foies NASH murines et humaines et in vitro dans des cellules HepG2 et qu'il contribue à inhiber l'activité de PPAR α par son agoniste, le Pemafibrate in vitro et in vivo. FAT10 pourrait donc favoriser la progression de la NASH en induisant la dégradation et/ou la dé-activation de PPAR α , rendant toute stratégie thérapeutique ciblant PPAR α peu efficace. Le projet de Master 2 vise donc d'étudier l'interaction FAT10/PPAR α au cours du développement de la NASH in vitro et in vivo afin de contribuer à l'identification d'une nouvelle piste thérapeutique.

Titre: Caractérisation de la O-GlcNAcylation dans les érythrocytes et le plasma de patients avec un diabète de type 1 – Lien avec l'équilibre glycémique et l'exercice

Tuteurs: **Caroline CIENIEWSKI-BERNARD / Elsa HEYMAN** - URePSSS-ULR7369, équipe Activité Physique, Muscle, Santé, Université de Lille - caroline.cieniewski-bernard@univ-lille.fr ; [elsa.heyman@univ-lille](mailto:elsa.heyman@univ-lille.fr)

A long terme, les patients présentant un diabète de type 1 ont un risque élevé de complications vasculaires (rétinopathies, néphropathies, arrêt cardiaque...) ; causes majeures de morbidité et de mortalité, ces complications vasculaires affectent la qualité de vie des patients. En particulier, alors que l'exercice est reconnu comme bénéfique dans un grand nombre de pathologies chroniques, celui-ci pourrait au contraire avoir des conséquences délétères chez des sujets diabétiques en raison d'une dysfonction endothéliale.

Par ailleurs, la O-GlcNAcylation (O-N-acétyl- β -D-glucosaminylation) est une glycosylation atypique reconnue comme un senseur nutritionnel, dépendant notamment du taux de glucose. Cette glycosylation est impliquée dans certains dysfonctionnements du système vasculaire. De plus, des données préliminaires de notre équipe ont mis en évidence une corrélation entre O-GlcNAcylation, équilibre glycémique et capacité aérobie au niveau musculaire mais également au niveau des érythrocytes.

L'objectif de ce projet est de caractériser des changements de O-GlcNAcylation dans le plasma et les érythrocytes de sujets présentant un diabète de type 1 soumis à un exercice physique. En particulier, nous nous focaliserons sur la eNOS et le métabolisme du NO. A plus long terme, notre objectif est d'identifier des marqueurs circulants reflétant un défaut de l'homéostasie vasculaire en réponse à une hypo- ou une hyperglycémie à l'exercice.

Titre: Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.

Tuteur: **David DOMBROWICZ** – UMR 1011. Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 0320877967 - david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Contexte. Les cellules dendritiques (DC) sont clé pour l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Elles capturent les antigènes dans les tissus périphériques et migrent dans les ganglions drainants (LN). Dans le psoriasis (PSO), les DC migratrices productrices d'IL-23 activent les lymphocytes T et la production d'IL-17 dans les LN. Le métabolisme contrôle des fonctions clés des DC et les acides gras exacerbent le PSO par leurs effets sur les DC mais les voies métaboliques gouvernant ces processus sont mal connues.

Objectif. Ce projet étudiera comment le métabolisme des DC et en particulier la voie des pentoses phosphates (PPP) affecte ces paramètres pour induire le psoriasis et la colite et contribuer à leur exacerbation dans les pathologies métaboliques.

Méthodes. Des modèles précliniques in vivo et in vitro, des inhibiteurs pharmacologiques et des modifications géniques seront utilisés pour étudier a) les besoins métaboliques des DC productrices d'IL-23 b) le remodelage métabolique durant l'exacerbation du psoriasis par un régime riche en graisses. L'étude sera focalisée sur deux enzymes qui contrôlent respectivement la glycolyse et le PPP : Pfkfb3 et G6PD. Des techniques d'analyse métabolique basées sur la cytométrie en flux (SCENITH) et des analyses transcriptomiques par scRNA-seq seront utilisées

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Stoyan Invanov (LP2M, Nice).

Mots clé. DC, Psoriasis, Métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Parcours Oncologie fondamentale et clinique

Sujet: Rôle des effecteurs de la voie UPR dans la réponse thérapeutique des tumeurs oesogastriques

Tuteur : **Olivier PLUQUET** – Institut OncoLille, Canther, Université de Lille - CNRS UMR 9020 – Inserm 1277 - Institut Pasteur de Lille
olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr

Les adénocarcinomes oesogastriques ont un pronostic sombre et le taux de récurrence reste très élevé. L'exploration du profil moléculaire de ces tumeurs pourrait nous amener à mieux comprendre les déterminants de la réponse ou de la résistance aux traitements préopératoires. Les voies de l'UPR (Unfolded Protein Response) ont une importance capitale dans la régulation de l'homéostasie protéique de la cellule. Cette réponse est fortement impliquée dans le développement tumoral, la résistance aux traitements, et peuvent exercer une sélection positive des cellules cancéreuses dans les tumeurs solides. Nous disposons d'échantillons tumoraux de cancers gastriques ayant reçu ou non un traitement préopératoire. Nos données sur les tissus de la jonction oesogastriques montrent que de faibles expressions de protéines disulfides isomérasas (PDIs), sont associées à une meilleure réponse aux traitements. Notre but est d'explorer l'impact fonctionnel de ces PDIs dans la prolifération, la migration, l'invasion des cellules cancéreuses oesogastriques en réponse aux chimiothérapies.

Pour cela, nous étudierons sur des lignées cellulaires en 2D ou 3D (sphéroïdes) l'impact de l'inhibition des PDIs (siRNA): (i) sur les sensibilités aux traitements chimiothérapeutiques et déterminerons s'ils modifient les signatures moléculaires de l'UPR; (ii) sur la prolifération, la migration, l'invasion des cellules cancéreuses de la jonction oesogastriques.

Sujet: Rôle de la voie ATF6alpha dans les effets pro-tumorigènes du phénotype de sécrétion associé à la sénescence (SASP).

Tuteur : **Olivier PLUQUET** – Institut OncoLille, Canther, Université de Lille - CNRS UMR 9020 – Inserm 1277 - Institut Pasteur de Lille
olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr

La sénescence cellulaire se caractérise par des changements moléculaires profonds, un arrêt de prolifération, ainsi qu'un sécrétome particulier (SASP) enrichi en facteurs de croissance, cytokines pro-inflammatoires et en composants de la matrice extracellulaire (MEC). Le sécrétome de fibroblastes sénescents peut promouvoir la transition épithélio-mésenchymateuse de cellules épithéliales cancéreuses et augmenter leurs propriétés tumorigéniques. Cependant, très peu de publications se sont intéressées au rôle des composants de la MEC et/ou de l'organisation de la MEC dans les effets pro-tumoraux du SASP.

Nous avons montré que la sénescence répliquative dans les fibroblastes de derme est associée à l'activation de la voie ATF6a (branche de l'UPR). Nous avons défini un nombre limité d'effecteurs de la signalisation d'ATF6a impliqués dans la sénescence des fibroblastes de derme. Ce projet propose d'étudier le comportement (prolifération, invasion) de cellules cancéreuses déposées sur une matrice extracellulaire sécrétée par des fibroblastes sénescents inhibés ou non pour les effecteurs de la signalisation ATF6a.

Pour cela, nous mettrons au point des matrices sécrétées et décellularisées, afin d'étudier exclusivement l'effet des matrices sécrétées par les fibroblastes ayant subi ou non une invalidation des effecteurs d'ATF6a, sur la prolifération et la migration/invasion de cellules cancéreuses de peau (mélanome et cancer non-mélanocytaire).

Sujet: **Evaluation d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle dans la Leucémie Aiguë Myéloïde.**

Tuteur: **Marie-Hélène DAVID-CORDONNIER**. INSERM UMR-S1277 – CNRS UMR 9020 CANTHER (CANCer heterogeneity, plasticity and resistance to THERapies), Equipe « Facteurs de Persistance des Cellules Leucémiques » – IRCL, Place de Verdun, 59045 Lille; tél: 03 20 96 52 44; e-mail: marie-helene.david@inserm.fr

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la leucémie la plus fréquente de l'adulte. Elle est caractérisée par un blocage de la différenciation en cellules hématopoïétiques matures. Son traitement repose encore principalement sur des chimiothérapies conventionnelles avec de nombreuses rechutes et un impact sur le pronostic vital du patient. Très peu de thérapies ciblées sont utilisées en clinique dans la LAM mais celles ré-induisant la différenciation hématopoïétique ont connu une percée toute récente dans seulement ~15% des LAM. La recherche de nouvelles cibles associées au blocage de la différenciation ou de la mort des cellules leucémiques et la détermination de leur mode d'action sont primordiaux pour espérer des progrès thérapeutiques.

Le projet de M2R portera plus particulièrement sur l'évaluation d'une nouvelle cible potentielle sur modèles cellulaires de LAM. Les différents objectifs seront la validation de lentivirus exprimant des shRNA dirigés contre la cible ou exprimant la cible elle-même, et l'évaluation des effets de l'inactivation de la cible par ces shRNA ou sa surexpression par transduction lentivirale sur (1) la survie cellulaire, (2) les processus de mort et (3) la différenciation cellulaire.

Les méthodologies mises en œuvre seront: clonage plasmidique, culture cellulaire, production et infections lentivirales, extractions de protéines/ARN, Western Blot, qRT-PCR, cytométrie en flux, histologie.

Sujet: **Structure et rôles des gangliosides O-acétylés dans des lignées d'ostéosarcome**

Tutrice: **Sophie GROUX-DEGROOTE** - UGSF, UMR CNRS 8576, Université de Lille, Bât C9 - 03 20 43 70 44 - sophie.groux-degroote@univ-lille.fr

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs malignes osseuses ou cancers osseux chez les adolescents et les jeunes adultes. Ce cancer touche environ 100 à 150 nouveaux patients par an en France, majoritairement des jeunes âgés de 10 à 25 ans. Les patients atteints d'un ostéosarcome localisé unique ont un taux de guérison à long terme d'environ 60 %, ce taux est beaucoup plus faible en cas d'ostéosarcome métastatique. Les gangliosides complexes sont des marqueurs, acteurs de la progression tumorale, et des cibles thérapeutiques d'intérêt dans de multiples cancers. Les gangliosides complexes GD2 et GD3 sont exprimés dans des lignées d'ostéosarcome, et impliqués dans les propriétés de migration et d'invasion des cellules (Shibuha et al., 2012). Des essais pré-cliniques et cliniques sont en cours, avec différents protocoles basés sur l'utilisation d'anticorps anti-GD2. Néanmoins, les gangliosides O-acétylés comme le OAcGD2 pourraient, comme dans le glioblastome ou le neuroblastome, constituer une cible thérapeutique meilleure car entraînant moins d'effets secondaires que le ciblage du GD2 (Terme et al., 2014). Nous voulons donc étudier le profil des gangliosides O-acétylés dans des lignées d'ostéosarcomes (U2OS, KHOS, et un clone de chaque lignée résistant à la doxorubicine, une drogue en première ligne des traitements des ostéosarcomes). Les gangliosides exprimés seront étudiés par des approches immunologiques (microscopie confocale, cytométrie de flux), et structurales (spectrométrie de masse, analyse des acides sialiques en LC-MS). Nous analyserons l'influence des gangliosides O-acétylés sur l'activation de voies de signalisation liées à la prolifération, migration et invasion cellulaires (en particulier les protéines p130Cas, FAK, et la paxilline). Le lien entre les gangliosides exprimés et la résistance à la doxorubicine sera également étudié. Ce projet nous permettra de préciser les rôles et l'intérêt des gangliosides O-acétylés comme cibles thérapeutiques dans le traitement des ostéosarcomes.

Sujet: Ciblage thérapeutique du long ARN non codant DNM3OS pour le traitement du Syndrome d'Alport

Tutrice: **Christelle CAUFFIEZ** – UMR 9020 CNRS – U1277 Inserm CANTHER, Equipe « Sénescence, Fibrose et Cancer », Institut OncoLille – christelle.cauffiez@univ-lille.fr

Le syndrome d'Alport (SA) est une pathologie héréditaire rare causée par des variants pathogènes affectant les gènes codant des chaînes du collagène IV. Le SA évolue progressivement vers l'insuffisance rénale chronique terminale, reflet du développement d'une fibrose rénale et conduisant à terme au remplacement du parenchyme rénal fonctionnel par du tissu cicatriciel. Actuellement, aucun traitement spécifique n'est disponible. Il est donc essentiel d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et les longs ARN non codants suscitent un intérêt croissant. Ainsi, nos travaux récents ont démontré l'importance de l'ARN non codant DNM3OS (dynamine-3 opposé strand) dans le processus de fibrose tissulaire¹. En effet, DNM3OS, transcrit primaire de 3 microARN, est un effecteur critique de l'activation des fibroblastes en myofibroblastes induite par le TGF- β , un des principaux facteurs profibrotiques. Ainsi, nous proposons dans ce projet d'étudier l'implication de DNM3OS dans le contexte du SA et d'évaluer l'intérêt de son inhibition par des oligonucléotides antisens. Le projet reposera sur l'utilisation d'un modèle murin mimant le SA (lignée déficiente pour col4a3^{-/-}) et sur des études in vitro de perte et gain de fonction. Après transfection, des analyses fonctionnelles (prolifération, différenciation et invasion) et des analyses de type RT-qPCR, Western blot ou dosage du collagène seront réalisées. Au total, ce projet pourrait contribuer à identifier un composé à visée anti-fibrotique ciblant le TGF- β spécifiquement dans les fibroblastes afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SA.

¹ Savary et al. (2019) doi: 10.1164/rccm.201807-1237OC

Sujet: Caractérisation moléculaire et cellulaire de sous-clones leucémiques génétiquement définis

Tutrice: **Carine BRINSTER** - OncoLille, CANTHER, CNRS UMR9020, INSERM UMR1277, Bd du Prof Jules Leclercq, 59045 LILLE Cedex - 03 20 96 52 27 - carine.brinster@inserm.fr

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) se caractérisent par un blocage de différenciation et une prolifération accrue des précurseurs hématopoïétiques (blastés) de différentes lignées granulocytaire, monocyttaire, érythrocytaire ou plaquettaire. Elles peuvent être associées à l'existence d'anomalies génétiques (gènes de fusion et mutations) et présente une grande hétérogénéité. Nous disposons, au laboratoire, d'une lignée leucémique murine témoignant de la même diversité. Sa caractérisation génétique (aberrations génomiques et mutations) nous a permis de distinguer différents sous-clones aux propriétés intrinsèques diverses. L'objectif de ce projet sera de mieux caractériser au niveau moléculaire (expressions géniques par RT-qPCR) et cellulaire (marquages en cytométrie en flux) les différents sous-clones.

Sujet : **Rôle des canaux TRP dans la résistance à la chimiothérapie des cellules cancéreuses mammaires**

Tutrice : **Dimitra GKIKA** - CANTHER « Hétérogénéité, plasticité et résistance aux thérapies des cancers », UMR 9020 CNRS – UMR 1277 Inserm, Eq. « Plasticité cellulaire et Cancer » - [dimitra.gkika\(@\)univ-lille.fr](mailto:dimitra.gkika@univ-lille.fr)

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) est un sous-type de tumeur mammaire caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs de l'oestrogène (ER) et de la progestérone (PR) ainsi que du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Actuellement, le traitement standard de chimiothérapie utilisé pour le TNBC réduit la taille des tumeurs mais 50 % des patientes rechutent entre 3 et 5 ans. La compréhension des mécanismes de récurrence et de résistance à la chimiothérapie constitue un des enjeux majeurs dans la thérapie du cancer du sein. Les canaux ioniques ont récemment émergé comme des acteurs importants de la cancérisation et des cibles thérapeutiques anti-cancéreuses prometteuses. Dans le laboratoire nous avons établi le profil d'expression des canaux TRP dans les cellules TNBC suite à un traitement utilisant des anthracyclines et un taxane. L'objectif du projet consiste à déterminer le rôle des candidats TRP identifiées dans la survie cellulaire, l'activité métabolique et le pouvoir invasif de ces cellules persistantes.

Sujet : **METABONET**

Tutrice : **Lucie COPPIN** – ONCOLille, Laboratoire Canther, équipe « Mucines, Cancer et Résistance aux Drogues ». lucie.coppin@inserm.fr

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées (TNEPs) constituent un groupe de tumeurs rares issues des cellules endocrines pancréatiques avec une progression généralement lente tandis que l'incidence est en constante hausse puisqu'elle a été multipliée par 5 ces 20 dernières années¹⁻⁴. Les TNEPs sont souvent d'emblée métastatiques nécessitant le recours à des thérapies systémiques, dont des combinaisons de chimiothérapies en première ligne suivies de thérapies ciblées. A ce jour, on ne sait quelle séquence thérapeutique est la plus adaptée, ni quels sont les mécanismes de résistance aux différents traitements. L'objectif de notre étude est de décrypter les mécanismes cellulaires et moléculaires en ciblant particulièrement les voies métabolomique des TNEPs avant et après traitement. Dans cet objectif, nous avons pu étudier les mécanismes métaboliques de chimiorésistance dans un modèle cellulaire in vitro (QGP et BON) traité selon le protocole FOLFOX (5 Fluoro-uracile- oxaliplatine) par des approches métabolomiques et transcriptomiques. Conjointement, nous avons réalisé des études métabolomiques et transcriptomiques sur une cohorte de 70 patients du CHU de Lille. Ces données seront corrélées aux caractéristiques cliniques et tumorales des patients. L'objectif du M2R sera de valider les cibles métaboliques identifiées lors de nos travaux pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les TNEPs (approche d'inactivation par siRNA et médicamenteuse : Inhibiteur IDH ainsi que des analyses par qPCR et Western-Blot).

Références

1. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Ann Oncol. 2020; 31(7):844-860.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. JAMA Oncol. 2017; 3(10):1335-1342.
3. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, et al. The Lancet Regional Health - Europe. 2022; 23:100510.
4. Xu Z, Wang L, Dai S, et al. JAMA Netw Open. 2021; 4(9):e2124750.

Sujet : Etude du rôle des vésicules extracellulaires chimio-induites dans le processus métastatique du cancer du sein triple négatif

Tutrice : **Xuefen LE BOURHIS** - Laboratoire CANTHER, UMR 9020 CNRS - U1277 Inserm - xuefen.le-bourhis@univ-lille.fr

Le cancer du sein triple négatif est caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs des estrogènes et de la progestérone ainsi que l'absence de surexpression du récepteur de l'EGF (HER2/erbB2). Il s'agit donc d'un sous type de cancer du sein particulièrement agressif, contre lequel la chimiothérapie reste le traitement standard, en complément à la chirurgie et la radiothérapie. Cependant, entre 3 et 5 ans post chimiothérapie, 50 % des patientes rechutent essentiellement avec la formation des métastases. L'amélioration thérapeutique nécessite donc une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la récurrence. Afin de mieux comprendre les phénomènes de rechute de ce sous type de cancer du sein, nous avons entrepris de caractériser les cellules persistantes au traitement par des agents chimiothérapeutiques. Nous avons observé que les cellules persistantes présentent un phénotype plus agressif avec notamment un enrichissement en cellules souches cancéreuses et une capacité métastatique accrue. De plus, ces cellules produisent plus de vésicules extracellulaires. Notre projet consiste à évaluer les effets des vésicules extracellulaires chimio-induites sur l'invasion et la prolifération des cellules cancéreuses, et à identifier des molécules contenues dans les vésicules extracellulaires.

Titre : Modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles du gène MLH1 basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites

Tutrice : **Julie LECLERC** – Laboratoire CANTHER (Hétérogénéité, Plasticité et Résistance des Cancers aux Thérapies), UMR9020 CNRS – U1277 Inserm – Université de Lille – CHU de Lille - julie.leclerc@inserm.fr ; julie.leclerc@chu-lille.fr

Les épimutations constitutionnelles du gène MLH1 représentent un mécanisme alternatif aux mutations génétiques dans l'étiologie du syndrome de Lynch, qui est un syndrome de prédisposition au cancer. Les patients porteurs de cette altération épigénétique présentent une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Les mécanismes moléculaires responsables de l'établissement de cette hyperméthylation restent très mal connus. Initialement considérées comme non transmissibles à la descendance en raison de la suppression des marques épigénétiques dans les cellules germinales, des cas de transmission intergénérationnelle ont ensuite été décrits, souvent associée à la présence d'un événement génétique en cis (épimutations secondaires). Nous avons ainsi identifié, dans plusieurs familles, des variants génétiques distincts ségrégeant avec l'hyperméthylation (Leclerc et al., Genetics in Medicine 2018).

Nous avons développé des modèles cellulaires d'épimutation constitutionnelle secondaire du gène MLH1, grâce à la technologie CRISPR-Cas9 qui a permis de modifier la séquence du gène MLH1 et reproduire les variants génétiques identifiés chez les patients dans des iPSC (cellules souches pluripotentes induites) obtenues à partir de fibroblastes de donneurs sains. Des iPSC ont également été générées à partir de cellules différenciées de patients atteints d'épimutation. Les objectifs du projet sont d'utiliser ces modèles cellulaires pour caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement de l'hyperméthylation (DNA-immunoprécipitation et spectrométrie de masse), et pour tester des thérapeutiques déméthylantes (epigenome editing). Les iPSC seront également différenciées en organoïdes afin d'étudier l'évolution du taux de méthylation lors de la différenciation. Ce projet sera réalisé au sein du laboratoire CANTHER et de la plateforme de culture 3D d'organoïdes OrgaRES / OrgaLille.

Titre : **Evaluation de la toxicité de la cigarette électronique et du tabac chauffé dans des cellules épithéliales pulmonaires humaines.**

Tuteurs : **Sébastien ANThERIEU** et **Anne PLATEL** - ULR4483 - Faculté de Médecine (Pôle Recherche) et Faculté de Pharmacie - 03 20 62 68 18 - sebastien.antherieu@univ-lille.fr

La consommation de tabac pose un problème majeur de santé publique, causant 8 millions de décès chaque année dans le monde. L'exposition à la fumée de cigarette est responsable de près de 30 % des décès par cancer et de 90 % des cancers du poumon. Le sevrage tabagique est aujourd'hui le seul moyen efficace de ralentir la progression des cancers liés au tabac. Depuis quelques années, de nouveaux dispositifs de délivrance de nicotine (cigarette électronique (e-cig), tabac chauffé) sont apparus sur le marché et ont rapidement gagné en popularité avant même qu'il n'y ait suffisamment de preuves scientifiques de leur innocuité pour les utilisateurs. Nous avons démontré au laboratoire que le tabac chauffé émet moins d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et de composés carbonylés que la cigarette. Mais les émissions de tabac chauffé contiennent encore des composés cancérogènes et leurs quantités sont plus élevées que dans les émissions d'e-cig. L'objectif de ce stage sera d'étudier la toxicité et la génotoxicité du tabac chauffé et de l'e-cig par rapport à la cigarette conventionnelle dans un modèle de cellules pulmonaires humaines. Il sera question notamment d'étudier la réponse cellulaire aux différents dommages à l'ADN par l'analyse multiparamétrique de p53, γ H2AX et phospho-histone H3 afin de préciser le mode d'action génotoxique de ces nouveaux produits du tabac et du vapotage.

Parcours Immunité, Inflammation et Infection

Sujet : Impact de l'exposition de souris gestantes aux particules atmosphériques ultrafines sur la susceptibilité à l'asthme de la descendance

Tuteur : **Jean-Marc LO GUIDICE**, ULR4483 – IMPECS (IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé), , 03 20 62 68 19 - Faculté de Médecine, Pôle Recherche, Lille jean-marc.lo-guidice@univ-lille.fr

Alors que les effets directs de la pollution atmosphérique sur le développement ou l'exacerbation de l'asthme sont bien reconnus, les effets transmis de la mère exposée à l'enfant sont peu étudiés. Chez la mère gestante, les particules atmosphériques ultrafines (PUF) inhalées peuvent traverser les alvéoles et entrer dans la circulation sanguine. Même si les circulations maternelles et fœtales ne se mélangent jamais, les échanges sont constants, permettant le passage de polluants.

Les PUF peuvent induire des modifications épigénétiques chez les individus exposés et contribuer ainsi au développement de maladies respiratoires chroniques. L'inflammation, les interactions cellulaires et la différenciation lymphocytaire font partie des mécanismes dérégulés dans l'asthme, notamment par des altérations épigénétiques. L'exposition in utero à la pollution atmosphérique pourrait entraîner des modifications épigénétiques chez le fœtus qui auraient un retentissement sur la santé du nouveau-né, notamment sa susceptibilité à l'asthme. Nous proposons d'étudier dans un modèle murin d'asthme allergique les mécanismes épigénétiques et immuno-pathologiques à l'origine des effets des PUF sur la descendance de souris gestantes exposées. En complément, nous étudierons, à l'aide de modèles in vitro, les mécanismes impliqués dans la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire (BAC) et le passage systémique des particules.

Title : Dissecting key factors for apicomplexan parasite proliferation using *Toxoplasma gondii* as a model.

Tuteur : **Mathieu GISSOT** - CIIL – Equipe BAP - 1, rue du Professeur Calmette, 59000 Lille - mathieu.gissot@pasteur-lille.fr

Toxoplasma gondii is responsible for toxoplasmosis, a disease of importance for pregnant women and immuno-deficient patients. *T. gondii* is an eucaryotic unicellular pathogen member of the apicomplexa phylum which includes other parasites of medical and veterinary interests. The pathogenesis of these parasites is based on their ability to divide in order to multiply efficiently and rapidly while producing a large number of parasites. The division of these parasites is controlled by the centrosome. However, the composition and centrosome structure of apicomplexes remains largely unknown suggesting the presence of a large number of apicomplex-specific proteins. Using *T. gondii* as a model Apicomplexa, we propose to dissect the role of new centrosomal proteins that were identified in a previous study [1]. We will produce mutants for centrosomal proteins and inspect their localization together with known markers of the centrosome using state-of-the-art imaging techniques. The consequences of the conditional expression of these proteins will also be examined. The selected trainee will gain significant experience in molecular and cellular biology. In the longer term, this study aims at identifying new therapeutic targets for future therapies against these parasites.

Khelifa AS, Guillen Sanchez C, Lesage KM, Huot L, Mouveaux T, Pericard P, et al. TgAP2IX-5 is a key transcriptional regulator of the asexual cell cycle division in *Toxoplasma gondii*. Nat Commun. 2021 ; 12 : 116. Doi : 10.1038/s41467-020-20216-x

Sujet : Etude des mécanismes impliqués dans l'hétérogénéité d'expression phénotypique des microangiopathies thrombotiques

Tutrice : **Marie FRIMAT**, laboratoire : RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

Les lésions de microangiopathie thrombotique traduisent une souffrance endothéliale et peuvent être identifiées dans différentes pathologies, touchant en particulier le rein (syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU), hypertension artérielle maligne). La genèse de ces lésions et leurs tropismes d'organe selon la pathologie restent mal compris. Un rôle fort du système du complément est suspecté à travers l'expérience du SHU atypique, prototype de MAT rénale liée à une activation excessive du complément. Cependant, aucune anomalie de régulation de ce système n'est retrouvée chez 50% des patients-SHUA, laissant suggérer l'intervention d'autres acteurs et la possibilité d'affiner encore le diagnostic physiopathologique et l'individualisation thérapeutique. Nos travaux préliminaires nous ont permis d'identifier plus spécifiquement deux situations susceptibles de moduler la réponse endothéliale au complément : l'activation du RAGE, récepteur multi-ligand aux fortes propriétés pro-inflammatoires et l'altération du glycocalyx. Ce projet a pour but de poursuivre l'étude de ces candidats à travers deux approches : 1- leur caractérisation sur des biopsies rénales de patients ayant présenté une MAT ; 2- sur modèle cellulaire endothélial in vitro dans lequel le glycocalyx a été altéré / ou le RAGE bloqué en analysant dans ces conditions l'activation du complément à sa surface et l'acquisition d'un profil proinflammatoire et prothrombotique. Nous réaliserons ces analyses en conditions statique et dynamique en comparant des cellules endothéliales issues de différents lits vasculaires. Nous préciserons ainsi les acteurs de l'hétérogénéité d'expression phénotypique des pathologies microvasculaires rénales et pourrons dégager de nouveaux axes thérapeutiques.

Matériels et Méthodes : Culture cellulaire : isolement d'HUVECs, culture de cellules endothéliales primaires (HUVEC, glomérulaire, derme, pulmonaire) ; sur cellules endothéliales : Cytométrie de flux, Immunofluorescence, ELISA sur surnageants, RT-qPCR, Respiration mitochondriale ; sur échantillons murins déjà disponibles au laboratoire : Immunohistochimie, Immunofluorescence, RT-qPCR

Sujet : Rôle des glycosaminoglycanes du glycocalyx endothélial glomérulaire dans la physiopathologie du syndrome hémolytique et urémique atypique.

Tutrice : **Marie FRIMAT**, - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

L'identification, chez plus de 50% des patients, de mutations des protéines régulant le complément suggère une implication forte de ce système dans les lésions endothéliales du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUA). Ces mutations ne constituent, cependant, que des facteurs de susceptibilité et les mécanismes menant de l'activation dérégulée du complément à une microangiopathie thrombotique (MAT) rénale restent mal compris. Parmi les acteurs peu caractérisés, susceptibles de moduler la réponse au complément à la surface de l'endothélium figure le glycocalyx. Recouvrant les cellules endothéliales, cette structure riche en héparanes-sulfates participe en effet à lier le facteur H (FH), principal régulateur de la voie alterne du complément. Nos données actuelles issues d'une cohorte monocentrique de patients-MAT suggèrent une association entre SHU, altération des héparanes-sulfates et activation tissulaire du complément. Dans le cadre de ce projet, nous compléterons l'analyse par une caractérisation des dépôts de FH et protéines apparentées sur les biopsies rénales de patients. Nous évaluerons sur modèle cellulaire endothélial, en situation statique et dynamique (chambre de flux), si la modulation du glycocalyx (dégradation enzymatique ou sous l'effet de l'hème / stimulation pharmacologique) influence le niveau d'activation du complément à la membrane ainsi que les capacités de liaison du FH. L'impact surajouté d'un FH déficient (sérum déplété) dans ce modèle sera également évalué. L'amélioration des connaissances de la physiopathologie et des facteurs de susceptibilité du SHUA pourrait permettre d'envisager de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

Matériels et méthodes : Culture cellulaire : isolement d'HUVECs, culture de différents types de cellules endothéliales primaires en conditions statique et dynamique (chambre de flux) ; sur cellules endothéliales : Cytométrie de flux, Immunofluorescence (IF), ELISA, RT-qPCR, Respiration mitochondriale ; sur biopsies : Immunohistochimie, IF.

Titre : Effets d'une exposition au benzo[a]pyrène (BaP) sur la santé intestinale chez la souris.

Tutrice : **Cécile VIGNAL** – U1286, Institute for Translational Research in Inflammation (INFINITE). Faculté de Médecine, Pôle Recherche, 4^{ème} étage Centre. 03 20 97 42 33 cecile.vignal2@univ-lille.fr

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) sont des maladies hautement invalidantes. Elles sont particulièrement présentes dans les pays industrialisés, et leur fréquence est en constante augmentation dans le monde. Ce sont des maladies multifactorielles causées par une combinaison de facteurs de susceptibilité génétique et d'exposition à des facteurs de risque environnementaux, ces derniers restant à ce jour mal connus. Des études épidémiologiques ont mis en évidence un lien potentiel entre ces maladies et la pollution atmosphérique, et nous avons montré chez la souris que l'inhalation de particules de l'air pendant 2 semaines entraînait une inflammation de bas grade au niveau du colon. Parmi les différentes substances polluantes de l'air, le benzo[a]pyrène (BaP) est soumis à une surveillance accrue en raison de ses effets toxiques sur la santé humaine.

Le projet proposé pour ce master 2 consiste en l'étude des effets d'une exposition de la souris par inhalation au BaP sur la santé intestinale. Les effets seront évalués sur des marqueurs histologiques, moléculaires et fonctionnels.

Titre : Remodelage et altérations de la composition du mucus gastrique chez les enfants infectés par Helicobacter pylori

Tutrice : **Catherine ROBBE MASSELOT** – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle – Avenue de Halley – 0362531738 - catherine.robbe-masselot@univ-lille.fr

Helicobacter pylori (HP) est une bactérie qui colonise spécifiquement l'estomac humain et infecte plus de la moitié de la population mondiale. Bien que la plupart des individus soit asymptomatique, l'infection à HP peut engendrer différentes affections telles que des gastrites, des ulcères duodénaux ou des cancers gastriques. Les infections chez l'enfant et l'adulte diffèrent profondément en termes d'épidémiologie, de pathogenèse, de réponse de l'hôte, de paramètres cliniques ainsi que de stratégies de traitement. Si différents protocoles à visée pédiatrique d'éradication de HP par antibiothérapie ont été utilisés sans aboutir à un taux d'éradication satisfaisant, la plupart ont abouti à l'émergence de souches multi-résistantes de HP. Il y a donc un besoin croissant de développer de nouvelles formes de thérapies adaptées aux enfants, basées par exemple sur l'inhibition de l'adhésion bactérienne. C'est pourquoi il est important d'étudier le mécanisme d'adhésion d'HP à l'épithélium gastrique. Chez l'adulte, la bactérie colonise la muqueuse gastrique en adhérant aux cellules épithéliales et à la couche de mucus, principalement composée de mucines. Dans la mesure où la glycosylation des mucines diffère d'un individu à l'autre et varie au cours de la maladie, elle constitue une cible de choix pour la prévention personnalisée de l'adhésion, qui serait innovatrice dans le traitement des infections à HP chez l'enfant. Ce projet a donc pour objectif de caractériser les altérations de la composition du mucus chez des enfants infectés par HP, par comparaison au mucus d'enfants non infectés. Cette étude sera réalisée en collaboration avec l'hôpital Saint Vincent de Lille, qui est chargé de collecter les échantillons de liquide gastrique avant endoscopie et de prélever les biopsies nécessaires à cette étude. Les analyses du profil de O-glycosylation des mucines seront réalisées par spectrométrie de masse. Les altérations de sécrétion et d'expression des mucines gastriques seront mises en évidence par microscopie confocale sur coupes de tissus fixés en paraffine. Les perspectives de ce projet de recherche seront à terme de proposer une alternative aux antibiotiques en développant des glycomimétiques, conçus pour mimer les glycanes utilisés comme ligands par HP et capables de bloquer l'adhésion de la bactérie au mucus.

Titre : Rôle des Récepteur Vénus kinases dans le développement du parasite Schistosoma mansoni

Tuteur : **Jérôme VICOONE** - Equipe CBF : Chemical Biology of Flatworms, CIIL, UMR 9017 CNRS, U1019 INSERM, Institut Pasteur de Lille. jerome.vicogne@ibl.cnrs.fr

La schistosomiase (ou Bilharziose) reste la seconde endémie parasitaire mondiale après le paludisme. Elle est provoquée par un ver sanguin, le schistosome. Le cycle de reproduction de ce parasite est complexe car il nécessite deux hôtes : un hôte intermédiaire invertébré, un mollusque gastéropode d'eau douce, et un hôte définitif vertébré, un rongeur ou un primate, et en particulier l'homme. Cette parasitose sévit essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales du globe, mais principalement en Afrique avec des conséquences sanitaires et économiques catastrophiques pour les populations exposées. De plus, suite aux premiers effets du réchauffement climatique associés aux migrations de populations, cette parasitose est installée en Corse depuis 2016 et elle risque d'atteindre le continent Européen dans les décennies à venir. Ainsi, la propagation du parasite est conditionnée à la présence de son hôte intermédiaire dans les eaux infestées. Les mécanismes biologiques permettant au parasite d'identifier le mollusque, de s'y introduire et d'y proliférer restent encore mal compris.

L'équipe CBF possède et maîtrise la totalité du cycle de reproduction de *Schistosoma mansoni*. Au cours de nos travaux, nous avons identifié une nouvelle famille de récepteurs tyrosine kinases (RTK) impliqués dans le développement et la reproduction du parasite, les Récepteurs Vénus Kinase (VKR). De manière très intéressante, ces mêmes récepteurs sont également présents chez *Biomphalaria glabrata*, le mollusque hôte spécifique de *S. mansoni*. Plus récemment, nous avons identifié et synthétisé un neuropeptide issu du mollusque qui pourrait réguler directement l'activité de ces récepteurs. L'objectif de ce projet de Master2R sera de caractériser fonctionnellement l'activité des VKR du parasite et du mollusque. Pour cela, différents modèles d'expression et d'analyse seront utilisés, allant de l'ovocyte de Xénope à la synthèse totale chimique ou acellulaire. Il s'agira de déterminer de quelle manière ce neuropeptide régule l'activation des VKR de *S. mansoni* et de *B. glabrata* ainsi que les conséquences sur le développement parasitaire.

Plus d'infos sur l'équipe sur : <http://chemicalbiologyflatworms.org/>

Sujet : Etude du rôle de l'IgG2B d'origine astrocytaire comme gardienne de la conversion du phénotype astrocytaire vers un phénotype de progéniteur neuronal.

Tuteurs : **Michel SALZET** (michel.salzet@univ-lille.fr) et **Franck RODET** (franck.rodet@univ-lille.fr) - Laboratoire PRISM, Inserm U1192, Université de Lille

Afin de caractériser les mécanismes moléculaires mis en jeu lors d'une lésion de la moelle épinière (LME), le laboratoire PRISM a réalisé une étude protéomique spatio-temporelle sur des rats présentant une telle lésion. Celle-ci a permis de mettre en évidence que la région rostrale localisée en amont de la lésion synthétise des facteurs impliqués dans la neurogenèse ; alors que sur le site de lésion et la région caudale localisée en aval de la lésion, les facteurs produits sont de nature inflammatoire. De façon surprenante, cette étude a également montré la présence d'immunoglobulines Gamma (IgG), d'isotypes IgG1, IgG2A, IgG2B et IgG2C dans les sécrétomes issus des cultures organotypiques de ces différents segments de la LME. Le laboratoire a pu démontrer que ces IgG sont synthétisées non pas par des LB qui auraient infiltré le site lésionnel mais par des astrocytes. Des expériences d'invalidations géniques couplées à des analyses multi-omiques ont révélé que l'une d'entre elles, l'IgG2B, contrôle le maintien de l'identité des astrocytes. Comme le montre une étude d'interactome proximal, ce maintien du phénotype astrocytaire par l'IgG2B ferait intervenir le transporteur d'acides aminés essentiels LAT1 et ainsi les voies mTORC1 et PI3K/AKT, Wnt. Ce sujet se propose de le démontrer par des approches de biologie cellulaire, moléculaire et de protéomique.

Mots clés : Astrocytes, Progéniteurs neuronaux, Immunoglobulines, Voies de signalisation

Titre : Description et rôle de l'immunité humorale dans les maladies fibrosantes systémiques

Tutrice : **Silvia SPECA** – Infinite, U1286 Inserm, Université de Lille, CHU de Lille, Faculté de Médecine, Pôle Recherche silvia.speca2@univ-lille.fr

Les cellules de l'immunité innée et adaptative jouent un rôle central dans la fibrogenèse des maladies inflammatoires systémiques, telles que la sclérodermie ou la GVH chronique. De nombreuses études se sont focalisées sur le rôle du lymphocyte T, cependant il a été caractérisé un rôle central des lymphocytes B. Les lymphocytes B constituent une population hétérogène, composée de plusieurs sous-populations susceptibles de produire à des degrés divers des cytokines pro-inflammatoires, pro-fibrosantes ou au contraire régulatrices. Au cours de la sclérodermie, l'activation de lymphocytes B semble être un facteur important favorisant la production de cytokines pro-fibrosantes (interleukine 6 et de TGF- β) et la production de collagène par les fibroblastes du derme. L'un des objectifs principaux de notre laboratoire est de caractériser les différentes sous-populations à la fois sur un plan phénotypique et fonctionnel dans des modèles murins de sclérodermie systémique ou chez l'homme. Leur capacité à produire ou exprimer les cytokines pro-inflammatoires, pro-fibrosantes ou anti-inflammatoires sous conditions pathologiques, représente un des principaux « readouts » de nos études. Nous nous intéressons également à évaluer les fonctions des auto-anticorps dans la sclérodermie systémique et ou encore aux interactions entre les lymphocytes B et autre cellules responsables de la fibrose, tels que les fibroblastes, les kératinocytes ou les cellules endothéliales.

Toutes nos études peuvent bénéficier d'un large éventail de technologies facilement accessibles au sein d'INFINITE ou plusieurs plateaux techniques, tels que le plateau d'histologie, de biologie moléculaire ou les plateaux de biologie cellulaire L2 pour la culture des lignées cellulaires ou l'isolement et culture de lignées primaires à partir des prélèvements humaines ou murins. De plus nos activités de recherche peuvent bénéficier de l'accès à différentes plateformes, telles que la PPlateforme d'Expérimentation et de Haute Technologie Animale (PLETHA), avec laquelle nous avons mis en place un certain nombre de modèles animaux de sclérodermie nous permettant non seulement de mieux caractériser la physiopathologie de maladies inflammatoires et systémiques, mais aussi d'évaluation l'impact des traitements modulant le système immunitaire sur la fibrose expérimentale et d'en comprendre les mécanismes.

Title : Molecular dynamic studies of structure-function relationships of P2X7 modulators

Tutor : **Nicolas RENAULT** - U1286 Infinite, Université de Lille - 03 62 28 36 69 - nicolas.renault@univ-lille.fr

P2X7 is ligand-gated channel activated by ATP. Its opening induces cell depolarization and new avenues for the treatment of a large group of illnesses from inflammation to diabetes mellitus. It has closed, opened and macropore conformations, which are studied at the lab through in silico methods due to a 3D model built from the crystallography of its panda's homolog. Its trimeric structure makes the choice of a binding site complex because it can induce allosteric cooperativity by modifying the structure of putative binding site in response to the binding of a ligand on the other monomers, but could also explain the varying degrees of opening of the pore.

This project aims at studying positive allosteric modulators by molecular dynamics in order to contribute to the structure-function relationships of these compounds.

Title : **Structure-activity relationships and inverse screening of novel compounds active against Toxoplasma gondii**

Tutor : **Amaury FARCE** - U1286 Infinite, Université de Lille - 03 20 96 49 81 - amaury.farce@univ-lille.fr

Toxoplasma gondii is the causal agent of toxoplasmosis. It is widely spread, and 30-50% of humankind has been infected worldwide. T. gondii has two main forms in its human host: the acute phase tachyzoite and the chronic phase bradyzoite. This last is responsible for the cerebral cysts that may reactivate when the immunity is reduced, either by other illnesses or for therapeutical reasons, with possible lethal consequences. There is currently few if any treatment available against the bradizoite. A collaborative endeavor with a Pasteur Institute team has led to the discovery of such compounds.

This project is built around the elaboration of structure-activity relationships of the series, with QSAR and chemical space analysis methodologies. A secondary target is the assess the off-target potential of the lead compounds by reverse screening.

Titre : **Identification of motifs of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 involved in viral assembly.**

Tutrice : **Sandrine BELOUZARD**, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe virologie moléculaire et cellulaire. Email : sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr

Coronaviruses are enveloped viruses with a positive single-stranded RNA. Three viral proteins are anchored in the envelope : the spike protein (S), the small envelope protein (E) and the membrane protein (M). The spike protein is involved in viral entry whereas M and E are involved in viral assembly. The M protein is the most abundant component of the viral envelope, it is considered as the motor of viral assembly. Indeed, the M protein has been shown to interact with all the others structural proteins and the co-expression of M and E is sufficient to induce the production of virus-like particles (VLPs). Coronavirus assembly occurs in the intermediate compartment between the endoplasmic reticulum and the Golgi (ERGIC). Knowledges on the mechanisms of coronavirus morphogenesis are still partial. The aim of this project is to better characterize the role of the M protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in viral assembly. More precisely our goal is to identify intracellular trafficking and protein-protein interaction motifs of the SARS-CoV-2 M protein and their importance in viral assembly.

Title: **Role of $\Delta 9$ -desaturase activity in the bone loss related to osteoporosis in vivo and in vitro**

Supervisor: **Alexandrine DURING** - Marrow Adiposity and Bone Laboratory - MABLab ULR 4490, Université de Lille - alexandrine.during@univ-lille.fr

Osteoporosis (OP) is a silent and age-related disease characterized by a progressive reduction of bone mass correlated with an increase of bone marrow adiposity. Our hypothesis is that local lipids originated from bone marrow adipocytes might accumulate in the vicinity of bone cells and affect their survival and functions, and thus play a key role in the bone loss during OP development. We reported that the two stearyl-CoA desaturase indexes (16:1/16:0 and 18:1/18:0) were increased in rat osteoporotic femurs (During et al, 2020 Calcif. Tissue Inter.); data that were recently confirmed at earlier stages of OP development.

This Master's work will be part of the on-going LIPIDO's project and will have to evaluate the contribution of the $\Delta 9$ -desaturase: 1°) in vivo, by looking at the effects of a $\Delta 9$ -desaturase activity inhibitor on the bone loss and local lipid profiles in the ovariectomized OVX rat (post-menopausal OP model), and 2°) in vitro, by using an osteoblast culture model capable to produce matrix vesicles and mineral and studying various molecules (lipids, $\Delta 9$ -desaturase inhibitor, cytokines...) on that process of mineralization. Outcomes of this work should allow to understand better the $\Delta 9$ -desaturase role in the pathophysiology of OP, knowing that enzyme is a de novo lipogenesis marker which is increased in several metabolic syndromes.

We are looking for a motivated candidate with a solid background in biochemistry, preferably in the lipid area, with an experience in cell culture, aware of good laboratory practices, and with a good English level.

Titre: **Effets de la contamination alimentaire par les microplastiques sur la santé intestinale**

Tuteur: **Mathilde BODY-MALAPEL** – INFINITE U1286 – Faculté de Médecine Pôle Recherche – 03 20 97 42 33 – mathilde.body@univ-lille.fr

Les microplastiques (MP) peuvent soit être fabriqués intentionnellement, soit provenir de la fragmentation de plastiques plus larges. Ils sont ubiquitaires (environnement, air, eaux). A ce jour, les MP ont été détectés dans l'eau, la nourriture, et plusieurs tissus humains comme le sang, le placenta, le côlon.... Chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), les taux de MP dans les selles sont corrélés à la sévérité de la maladie. Des études sur les souris ont montré que certains MP entraînent des dommages intestinaux, mais ces études sont réalisées à partir de MP modèles étudiés individuellement et ne reflétant qu'une partie de l'exposition humaine aux MP. Le projet consistera à étudier les effets intestinaux de cocktails de MP représentatifs de ceux contaminant la nourriture humaine, en conditions saines et dans un modèle murin de MICI. Des souris seront exposées à une nourriture contaminée par un cocktail de MP de façon subchronique puis les effets intestinaux seront évalués soit en conditions saines, soit dans le modèle de colite induite par administration de dextran sodium sulfate. Les paramètres majeurs de l'homéostasie intestinale seront étudiés tels que la fonction barrière, la réponse immunitaire (immunophénotypage par cytométrie en flux, quantification des cytokines et chimiokines inflammatoires majeures, analyses histologiques et immunohistochimiques), et la dysbiose intestinale (séquençage 16S).

Ce projet permettra de mieux comprendre comment la contamination alimentaire par les MP peut favoriser le développement de l'inflammation intestinale.

Titre: Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.

Tuteur: **David DOMBROWICZ** – UMR 1011. Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 0320877967 - david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Contexte. Les cellules dendritiques (DC) sont clé pour l'initiation de la réponse immune adaptative. Elles capturent les antigènes dans les tissus périphériques et migrent dans les ganglions drainants (LN). Dans le psoriasis (PSO), les DC migratrices productrices d'IL-23 activent les lymphocytes T et la production d'IL-17 dans les LN. Le métabolisme contrôle des fonctions clé des DC et les acides gras exacerbent le PSO par leurs effets sur les DC mais les voies métaboliques gouvernant ces processus sont mal connues.

Objectif. Ce projet étudiera comment le métabolisme des DC et en particulier la voie des pentoses phosphates (PPP) affecte ces paramètres pour induire le psoriasis et la colite et contribuer à leur exacerbation dans les pathologies métaboliques.

Méthodes. Des modèles précliniques in vivo et in vitro, des inhibiteurs pharmacologiques et des modifications géniques seront utilisées pour étudier a) les besoins métaboliques des DC productrices d'IL-23 b) le remodelage métabolique durant l'exacerbation du psoriasis par un régime riche en graisses. L'étude sera focalisée sur deux enzymes qui contrôlent respectivement la glycolyse et le PPP : Pfkfb3 et G6PD. Des techniques d'analyse métabolique basées sur la cytométrie en flux (SCENITH) et des analyses transcriptomiques par scRNA-seq seront utilisées

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Stoyan Ivanov (LP2M, Nice).

Mots clé. DC, Psoriasis, Métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Titre : Analogues d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques du foie

Tuteurs : **Rodolphe CARPENTIER, Cyril SOBOLEWSKI** - INFINITE U1286 - Faculté de Médecine Pôle Recherche, Université de Lille - 03 20 62 35 38 – rodolphe.carpentier@univ-lille.fr

La sédentarisation et le régime alimentaire dans les pays riches, favorisés par la consommation d'alcool, entraîne des perturbations métaboliques et une inflammation chronique des tissus. En particulier, au niveau hépatique, cette inflammation chronique conduit à des modifications du foie selon une cascade définie : foie sain - stéatose - stéatohépatite - cirrhose - cancer. Certaines de ces transitions sont réversibles et, couplées à un dépistage précoce et à un changement de mode de vie, elles pourraient être la cible de traitements régénératifs. Largement étudiés dans les processus de cancérisation, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase2 (COX2) montrent des effets bénéfiques mais aussi de lourds effets secondaires. Ces effets bénéfiques sont pour la plupart indépendants de l'inhibition de la COX2 et des analogues ne ciblant pas l'enzyme ont été décrit comme potentiellement thérapeutiques, sans les effets néfastes. Dans ce contexte, le projet propose de tester ces analogues dans les processus physiopathologiques conduisant à la stéatose et à la stéatohépatite, caractérisée par une accumulation de lipides dans les hépatocytes, une inflammation chronique non-résolue et des lésions pro-fibrosantes, ainsi qu'au cancer, conséquence à long terme de cette inflammation. Le foie étant composé de plusieurs types cellulaires ayant chacun des fonctions distinctes dans ces processus physiopathologiques, plusieurs axes seront menés en parallèle : (i) Une stéatose in vitro sera induite sur des lignées d'hépatocytes puis les cellules seront traitées avec les analogues d'inhibiteurs de la COX2. Les expressions génique et protéique de marqueurs liés à la stéatose et la quantité de lipides intracellulaire permettront d'évaluer l'impact des traitements sur la résolution de la stéatose. (ii) Des fibroblastes seront activés in vitro et traités avec les analogues d'inhibiteurs. L'impact sur leur activation sera mesuré en évaluant la prolifération cellulaire, l'expression de gènes pro-fibrosants et des régulateurs du cycle cellulaire. (iii) Enfin une approche combinatoire testera les analogues d'inhibiteurs sur leur capacité à moduler l'effet d'anticancéreux sur des lignées d'hépatocarcinomes, notamment sur des critères de survie, de prolifération, d'apoptose ou de migration. Selon les résultats in vitro, des expérimentations sur des explants de foie pourront être menées ainsi que la recherche des cibles moléculaires de ces analogues qui sera soutenue par l'exploitation de données protéomiques issues de ces trois approches.

Parcours Santé de Précision

Title: **The molecular clock in liver fibrosis**

Mentor: **Philippe LEFEBVRE**, Univ. Lille, UMR Inserm 1011. philippe-claude.lefebvre@inserm.fr

Our laboratory has a longstanding interest in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis. We identified altered signaling pathways in humans which may be causal in disease progression (see references below). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of liver dysfunctions detected in its mildest form as the build-up of excess fat in the liver. Intimately linked to obesity and type 2 diabetes, the disease progresses within years towards an inflammatory state (NASH) and eventually induces liver fibrosis, a detrimental excess of extracellular matrix deposition that strongly impacts physical and functional properties of this organ. The major contributors in the fibrogenic response to liver damage are hepatic stellate cells (HSCs). During NASH, HSCs undergo a critical 'activation' process characterized notably by massive extracellular matrix component production. The circadian clock (CC) is critical in establishing cellular and tissular homeostasis. Timed by zeitgebers such as light and food intake, organs exhibit cyclic expression of CC mRNA transcripts and of proteins which adjust cellular activities to external cues. Our preliminary data suggest that components of the molecular clock participates into HSC activation. This project will investigate further this relationship.

Upon completion of his/her training in an environment fostering scientific interactions, the candidate is expected to master basic cellular and molecular biology techniques and essential analysis tools, to be able to apprehend the general purpose of his/her research project, and to acquire written and oral presentation skills.

Key references: Berthier, A., et al. (2018). PNAS, 115, E11033-E11042 ; Bobowski-Gerard, M., et al. (2022). Nat. Comm. 13.-33063-9 ; Lefebvre, P., et al. (2017). JCI Insight 2, e92264 ; Margerie, D., et al. (2019). BMC Medical Genomics 12. 10.1186/s12920-019-0536-1 ; Vandel, J., et al. (2021).. Hepatology 73, 920-936.

Title : **Anatomo-radiological correlations in Parkinson's disease models.**

Supervision : **Nacim BETROUNI & Charlotte LALOUX** - INSERM U1172, Lille Neuroscience & cognition center - nacim.betrouni@inserm.fr - Tel 03.20.44.63.54

Animal models of neuro-degenerative diseases play an important role in the understanding of the mechanisms and in therapeutic development. In our team we use three models of Parkinson's disease. They are complementary and model various aspects of the disease at different stages. In previous studies, these models have been explored by different modalities such as magnetic resonance imaging, behavioural analysis and histology. In the present project, we aim to investigate the correlations between imaging markers and those from tissular analysis (neuronal death, protein accumulations, inflammation, etc.), with the intention of highlighting specific signatures of the disease.

Sujet : Rôle du RAGE (receptor for advanced glycation end products) dans le vieillissement vasculaire rénal

Tutrice : **Marie FRIMAT** - RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

L'incidence croissante de l'insuffisance rénale chronique et la durée de vie insuffisante des greffons rénaux soulignent l'enjeu majeur du vieillissement rénal, dont le processus est médié par le développement de lésions vasculaires. Le rôle du récepteur aux produits de glycation avancée (RAGE) est largement suspecté, cependant les mécanismes moléculaires doivent être clarifiés. Dans ce projet, RAGE, ses ligands et voies de signalisation seront étudiés en condition de vieillissement vasculaire à partir de biopsies rénales issues de cohortes de patients (rein natif >70ans, greffons avec lésions vasculaires liées au vieillissement). Dans le but d'étudier spécifiquement le compartiment vasculaire, nous réaliserons une étude par single nuclei RNAseq, évaluant ainsi la place de RAGE et ses connexions avec les autres voies du vieillissement rénal chez l'homme. En parallèle, un modèle de réduction de masse néphronique (mimant un vieillissement rénal prématuré) sera appliqué sur des souris WT et RAGE^{-/-}. Les mécanismes liant RAGE à l'inflammation seront clarifiés en ciblant notamment le système du complément. En effet, l'activation du complément est impliquée dans l'inflammation, mais les liens possibles avec RAGE restent imprécis. En parallèle, nous étudierons la dysfonction mitochondriale, l'inflammation bas-grade, le stress oxydatif, la sénescence cellulaire et analyserons la corrélation entre ces différents marqueurs connus pour être influencés par RAGE et le vieillissement rénal et vasculaire. Ce projet vise ainsi à mieux comprendre la physiopathologie du vieillissement rénal et constituera, le cas échéant, une ouverture vers l'évaluation clinique des antagonistes de RAGE dans la prévention du vieillissement rénal.

Matériels et méthodes : Isolement de nuclei à partir de biopsies rénales de patients et analyse transcriptomique (analyse sous traitée) ; Sur échantillons murins : Immunohistochimie, Immunofluorescence, WB, RT-PCR.

Sujet : Etude des mécanismes impliqués dans l'hétérogénéité d'expression phénotypique des microangiopathies thrombotiques

Tutrice : **Marie FRIMAT**, laboratoire : RID-AGE U1167, équipe du Pr Boulanger - marie.frimat@univ-lille.fr

Les lésions de microangiopathie thrombotique traduisent une souffrance endothéliale et peuvent être identifiées dans différentes pathologies, touchant en particulier le rein (syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU), hypertension artérielle maligne). La genèse de ces lésions et leurs tropismes d'organe selon la pathologie restent mal compris. Un rôle fort du système du complément est suspecté à travers l'expérience du SHU atypique, prototype de MAT rénale liée à une activation excessive du complément. Cependant, aucune anomalie de régulation de ce système n'est retrouvée chez 50% des patients-SHUA, laissant suggérer l'intervention d'autres acteurs et la possibilité d'affiner encore le diagnostic physiopathologique et l'individualisation thérapeutique. Nos travaux préliminaires nous ont permis d'identifier plus spécifiquement deux situations susceptibles de moduler la réponse endothéliale au complément : l'activation du RAGE, récepteur multi-ligand aux fortes propriétés pro-inflammatoires et l'altération du glycocalyx. Ce projet a pour but de poursuivre l'étude de ces candidats à travers deux approches : 1- leur caractérisation sur des biopsies rénales de patients ayant présenté une MAT ; 2- sur modèle cellulaire endothélial in vitro dans lequel le glycocalyx a été altéré / ou le RAGE bloqué en analysant dans ces conditions l'activation du complément à sa surface et l'acquisition d'un profil proinflammatoire et prothrombotique. Nous réaliserons ces analyses en conditions statique et dynamique en comparant des cellules endothéliales issues de différents lits vasculaires. Nous préciserons ainsi les acteurs de l'hétérogénéité d'expression phénotypique des pathologies microvasculaires rénales et pourrons dégager de nouveaux axes thérapeutiques.

Matériels et Méthodes : Culture cellulaire : isolement d'HUVECs, culture de cellules endothéliales primaires (HUVEC, glomérulaire, derme, pulmonaire) ; sur cellules endothéliales : Cytométrie de flux, Immunofluorescence, ELISA sur surnageants, RT-qPCR, Respiration mitochondriale ; sur échantillons murins déjà disponibles au laboratoire : Immunohistochimie, Immunofluorescence, RT-qPCR

Title : The role of the mitochondrial protein CHCHD4 in endothelial cell function

Tutor : **Anna Rita CANTELMO** - U1011 - Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille - Rue du Professeur Calmette - 03 20 33 70 78 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Mitochondria exert central functions in bioenergetics, metabolism, and apoptosis. The correct function of these organelles requires the import of > 1000 nucleus-encoded proteins as the mitochondrial genome provides only 13 proteins. A key component of the mitochondrial protein import machinery is the evolutionarily conserved AIF/CHCHD4 oxidoreductase that catalyzes the oxidative folding of targeted proteins after they cross the outer mitochondrial membrane. This mechanism is finely tuned and it is affected in disease.

Using a multidisciplinary approach, combining molecular and cellular biology, this project aims at i) studying the role and functional relevance of AIF/CHCHD4 in endothelial cells, and ii) characterizing the signaling pathways that impact on AIF/CHCHD4-dependent import pathway in angiogenesis in disease. The working hypothesis is that aberrant activity of this import pathway drives pathological angiogenesis. We will investigate angiogenic responses in healthy endothelial cells overexpressing CHCHD4 mimicking pathological endothelial cells.

The results generated with this project promise to provide unprecedented insights that will be useful for the development of novel therapeutic strategies for a variety of human diseases characterized by dysfunctional vasculature, such as cardiovascular disorders.

Title : Evaluation of pharmacological therapies for NASH in a new preclinical mouse model of NASH/NAFLD

Supervisor: **Fanny LALLOYER** - Inserm UMR 1011 - Institut Pasteur of Lille - University of Lille - +33320877996 - fanny.lalloyer@univ-lille.fr

NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) is the most common liver disease in the world, with a prevalence estimated at 25% of the general population, but reaching 80-90% in obese adults and 50-70% in patients with type 2 diabetes. This pathology has now become a veritable global “epidemic” whose incidence continues to increase, in parallel with the growing epidemic of obesity and diabetes. NAFLD is the hepatic expression of the metabolic syndrome and is characterized in its first stage by an excessive accumulation of fat in the liver, considered as benign steatosis, in the absence of excessive alcohol consumption. During the progression of NAFLD, simple steatosis can progress to NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis), diagnosed as a combination of steatosis, inflammation and ballooning of hepatocytes. In the worst cases, liver damage can progress to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which can lead to the death of the patient. Currently, there is no approved therapeutic treatment for patients with NAFLD and NASH, the aggressive form of NAFLD.

In the laboratory, we developed a new mouse model which presents all stages of human NAFLD pathology (liver steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis) under high fat diet for 12 weeks. The project aims to better understand NASH physiopathology and to test novel therapeutic targets for NASH in this model. Histological, biochemical and molecular analyzes will be carried out on the various technical platforms of the laboratory.

Title : Metabolic effects of Sodium-Glucose-Co-Transporter-4 Inhibition : From Mouse Studies to Clinical Translation

Supervisor : **Caroline BONNER** - Institut Pasteur de Lille, Inserm UMR 1190 Translational Research of Diabetes, Faculty of Medicine, Pôle recherche - caroline.bonner@univ-lille.fr

Would inhibiting SGLT4 reverse obesity and prevent the progression to type 2 diabetes (T2D)? Unlike some of its better-known SGLT family members, SGLT4 also exhibits a Na⁺-dependent alpha-methyl-D-glucopyranoside transport system with a Km of 2.6 mM, suggesting that it is a low affinity-type transporter, similar to that of SGLT2. Studies using radiolabeled mannose suggested that an 'SGLT4-like transport system' might be physiologically relevant for intestinal absorption. But unlike SGLT1 and SGLT2, which transport only glucose, SGLT4 transports naturally occurring sugars with a rank order of mannose, glucose, fructose, 1.5AG (artificial sweeteners), and galactose, all enriched in the Western diet (WD), and dangerously elevated in the blood of obese individuals with and without T2D. We hypothesized that SGLT4 inhibition would lower the serum concentrations of these sugars, which would be a "game-changer" for the treatment of such pathological conditions. To address this, we created a global Sgl4 KO mouse using CRISPR/Cas techniques, allowing us to follow wild-type (WT) and Sgl4 KO mice for several months while they were fed the WD. Intriguingly, we discovered that Sgl4 KO mice were protected against obesity and T2D after only three months of feeding the WD when compared to WT mice fed the same diet. These findings suggest that Sgl4 deficiency slows the onset of obesity and hyperglycemia in mice fed the WD. To examine whether inhibition of SGLT4 substrate absorption can prevent obesity induced by the WD using mouse and human studies in parallel, with adequate experimental design and statistical power.

Methods and assessment: Since Sgl4 is expressed in the intestine and islets in mice and humans, and induced by obesity and hyperglycemia the functional characterization of Sgl4-loss-of-function will be evaluated in both organs in vivo and in vitro using isolated islets and intestinal organoids.

Project outcomes: We will advance our knowledge on SGLT4 substrate transport in the intestine and pancreas.

Titre : Recherche de biomarqueurs de complication du diabète dans les ongles : développement et validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la détection par fluorescence

Tuteur : Frédéric TESSIER - U1167 - RID-AGE- 03.20.62.35.61 - frederic.tessier@univ-lille.fr

Dans le monde, la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter et pourrait atteindre 10% de la population mondiale en 2040. En plus du contrôle régulier de la glycémie, il est conseillé aux patients diabétiques d'effectuer certains examens annuels afin de contrôler l'apparition de complications. Malheureusement, l'analyse de l'hémoglobine glyquée recommandée 3 fois par an n'est réalisée que sur moins de la moitié des patients. Les produits de glycation (AGE) sont de bons biomarqueurs pour l'identification précoce des complications potentielles liées au diabète. Différentes études ont montré que certains AGE étaient prédictifs de la rétinopathie diabétique et que les taux d'AGE dans le sang et la peau étaient un prédicteur de maladie microvasculaire. Les méthodes d'analyse actuellement utilisées quantifient quelques AGE par mesures invasives ou bien mesurent la fluorescence caractéristique de certains AGE sur la peau. Pour ce projet de Master 2, l'étudiant(e) devra participer au développement et à la validation d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de fluorescence pour quantifier plusieurs produits de glycation dans les ongles. Plusieurs questions méthodologiques devront être élucidées, notamment la durée maximale et les conditions optimales de conservation des échantillons et leur méthode de pré-traitement (c'est-à-dire le lavage et l'homogénéisation). La validation de la méthode impliquera les éléments suivants : linéarité, précision, exactitude, spécificité, répétabilité, limites de détection et de quantification et robustesse. Ce projet se fera à partir d'une échantillothèque d'ongles de sujets sains et diabétiques, déjà constituée au laboratoire. L'objectif final sera la publication d'un article scientifique sur notre nouvelle méthode LC-Fluo validée pour la quantification d'AGE dans les coupures d'ongles humains.

Publication récente du laboratoire : Jaramillo Ortiz et al. (2021) Biomarkers of disease in human nails: a comprehensive review. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 1-17

Titre : **Nouvelles perspectives de traitements des pathologies rares de la glycosylation**

Tuteur : **François FOULQUIER** - UGSF Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle – Université de Lille - francois.foulquier@univ-lille.fr

La glycosylation consiste en la fixation de structures glycanes liées de manière covalente aux protéines et aux lipides. Une extrême diversité de structures d'attachement et de glycanes est retrouvée et définit les différents types de glycosylation dont la glycosylation N-, O-, glycosaminoglycane (GAG) et glycosylphosphatidylinositol (GPI). La régulation de ce processus est si complexe que l'importance de ces structures a principalement été sous-estimée et simplement considérée comme des décorations. La prise de conscience de l'implication cruciale de la glycosylation dans la conception complexe de la vie est venue plus tard avec la découverte de patients souffrant de défauts de glycosylation. À ce jour, ce groupe de maladies est appelé troubles congénitaux de la glycosylation (CDG) et représente plus de 160 maladies génétiques rares du métabolisme (1). Notre groupe a identifié plusieurs nouveaux gènes impliqués dans ces maladies rares dont un affectant l'homéostasie du manganèse de Golgi appelé TMEM165. Plusieurs nouveaux variants génétiques ont été récemment découverts et doivent maintenant être entièrement disséqués pour découvrir et explorer de nouvelles voies cellulaires qui constitueront la base de l'exploration des traitements à base de manganèse dans les sous-types CDG. Ce projet offre une occasion unique de dialoguer directement avec des généticiens cliniques et moléculaires afin de mieux comprendre la base génétique et la pathogenèse moléculaire des troubles héréditaires de la glycosylation. Nous recherchons une personne très motivée qui peut répondre à des questions complexes concernant la pathogenèse des maladies. Les candidats intéressés doivent envoyer leur lettre de motivation, CV au Dr François Foulquier.

Titre : **A mannose for your antibody : antibody recognition of mannose**

Tutrice : **Julie BOUCKAERT** – UGSF – Bâtiment IRI, 50 Avenue de Halley, Villeneuve d'Ascq – Tel. 03 62 53 17 29 - julie.bouckaert@univ-lille.fr

Protein glycosylation has received much attention due to its many roles in normal physiological and pathological conditions. Paucimannose is the tri- or dimannosyl N-glycan core structure of all eukaryotic organisms, in its unsubstituted form. Paucimannose is expressed abundantly in plants and invertebrates, but has been detected in only very small amounts in normal mammalian tissue. Now it is clearly associated with human brain and blood cancers (Proteomics. e1900010. doi: 10.1002/pmic.201900010). The expression of paucimannose-carrying glycoproteins is upregulated under embryogenic, tumorigenic and inflammatory conditions and an important presence of mannose-recognizing antibodies may be circulating under these same circumstances.

The candidate will examine a new assortment of nanobodies/antibodies for their potential to recognize paucimannosylated glycoproteins. Purification of the antibodies and glycoproteins will make it possible to sequence by peptide mapping, for cloning, expression and structure determination.

Titre : Modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles du gène MLH1 basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites

Tutrice : **Julie LECLERC** – Laboratoire CANTHER (Hétérogénéité, Plasticité et Résistance des Cancers aux Thérapies), UMR9020 CNRS – U1277 Inserm – Université de Lille – CHU de Lille - julie.leclerc@inserm.fr ; julie.leclerc@chu-lille.fr

Les épimutations constitutionnelles du gène MLH1 représentent un mécanisme alternatif aux mutations génétiques dans l'étiologie du syndrome de Lynch, qui est un syndrome de prédisposition au cancer. Les patients porteurs de cette altération épigénétique présentent une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Les mécanismes moléculaires responsables de l'établissement de cette hyperméthylation restent très mal connus. Initialement considérées comme non transmissibles à la descendance en raison de la suppression des marques épigénétiques dans les cellules germinales, des cas de transmission intergénérationnelle ont ensuite été décrits, souvent associée à la présence d'un événement génétique en cis (épimutations secondaires). Nous avons ainsi identifié, dans plusieurs familles, des variants génétiques distincts ségrégeant avec l'hyperméthylation (Leclerc et al., Genetics in Medicine 2018).

Nous avons développé des modèles cellulaires d'épimutation constitutionnelle secondaire du gène MLH1, grâce à la technologie CRISPR-Cas9 qui a permis de modifier la séquence du gène MLH1 et reproduire les variants génétiques identifiés chez les patients dans des iPSC (cellules souches pluripotentes induites) obtenues à partir de fibroblastes de donneurs sains. Des iPSC ont également été générées à partir de cellules différenciées de patients atteints d'épimutation. Les objectifs du projet sont d'utiliser ces modèles cellulaires pour caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement de l'hyperméthylation (DNA-immunoprécipitation et spectrométrie de masse), et pour tester des thérapies déméthylantes (epigenome editing). Les iPSC seront également différenciées en organoïdes afin d'étudier l'évolution du taux de méthylation lors de la différenciation. Ce projet sera réalisé au sein du laboratoire CANTHER et de la plateforme de culture 3D d'organoïdes OrgaRES / OrgaLille.

Titre : Le récepteur nucléaire Rev-Erba dans l'intestin : un acteur dans le contrôle de la triglycéridémie post-prandiale ?

Tuteur : **Olivier BRIAND** – INSERM U1011, EGID, Laboratoire JK, Pôle recherche, Faculté de médecine, boulevard du Pr Jules Leclercq, Lille - : 03 20 97 42 11 – olivier.briand@univ-lille.fr

Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription qui modulent l'expression de gènes-cibles en réponse à des ligands spécifiques. Parmi ceux-ci, Rev-Erba est fortement exprimé dans l'organisme et participe à l'homéostasie énergétique coordonnant le métabolisme des lipides, des glucides et des acides biliaires à l'horloge biologique. L'augmentation de l'amplitude et de la durée de l'hypertriglycéridémie qui suit les repas ou, dyslipémie post-prandiale, constitue un facteur de risque cardiovasculaire du fait de son caractère pro-athérogène et inflammatoire. Chez le patient diabétique ou obèse, la surproduction de chylomicrons par l'intestin en est un contributeur majeur. Dans le cadre de nos travaux, nous avons mis en évidence le contrôle par Rev-Erba d'étapes-clés du métabolisme des chylomicrons dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle (entérocytes). IQGAP2, un acteur du métabolisme lipidique dans le foie (Chiariello 2012), est le gène le plus fortement régulé par Rev-Erba comme le révèle une analyse transcriptomique dans la lignée cellulaire Caco-2/TC7. L'utilisation de souris IQGAP2 ko et la mise sous silence de IQGAP2 in vitro ont permis de montrer que la déficience pour ce gène est associée à un défaut d'activation de l'autophagie en réponse à un challenge lipidique ainsi qu'à un stockage cellulaire exacerbé des lipides. Ces données laissent suggérer un rôle de IQGAP2 dans le contrôle exercé par Rev-Erba dans l'entérocyte. Le projet que nous proposons pour un M2 s'inscrit dans la recherche des mécanismes moléculaires par lesquels le récepteur nucléaire RevErba et la protéine IQGAP2 contrôlent le turnover des lipides et l'autophagie dans les entérocytes. Nous envisageons ensuite, pour un projet de thèse, la caractérisation de ce processus dans un modèle de souris génétiquement altérées (RevErba ko intestin-spécifique). Les approches employées relèvent de techniques de biologie cellulaire et moléculaire (analyse d'expression génique et protéique, immunofluorescence indirecte et vidéo microscopie, demi-vie de protéines, invalidation et surexpression de gènes ...). Ce projet s'appuie sur un travail important de culture cellulaire (culture sur filtre de la lignée humaine entérocytaire Caco-2/TC7 et d'organoïdes intestinaux murins et humains).

Title : **Molecular dynamic studies of structure-function relationships of P2X7 modulators**

Tutor : **Nicolas RENAULT** - U1286 Infinite, Université de Lille - 03 62 28 36 69 - nicolas.renault@univ-lille.fr

P2X7 is ligand-gated channel activated by ATP. Its opening induces cell depolarization and new avenues for the treatment of a large group of illnesses from inflammation to diabetes mellitus. It has closed, opened and macropore conformations, which are studied at the lab through in silico methods due to a 3D model built from the crystallography of its panda's homolog. Its trimeric structure makes the choice of a binding site complex because it can induce allosteric cooperativity by modifying the structure of putative binding site in response to the binding of a ligand on the other monomers, but could also explain the varying degrees of opening of the pore.

This project aims at studying positive allosteric modulators by molecular dynamics in order to contribute to the structure-function relationships of these compounds.

Title : **Structure-activity relationships and inverse screening of novel compounds active against Toxoplasma gondii**

Tutor : **Amaury FARCE** - U1286 Infinite, Université de Lille - 03 20 96 49 81 - amaury.farce@univ-lille.fr

Toxoplasma gondii is the causal agent of toxoplasmosis. It is widely spread, and 30-50% of humankind has been infected worldwide. T. gondii has two main forms in its human host: the acute phase tachyzoite and the chronic phase bradyzoite. This last is responsible for the cerebral cysts that may reactivate when the immunity is reduced, either by other illnesses or for therapeutical reasons, with possible lethal consequences. There is currently few if any treatment available against the bradyzoite. A collaborative endeavor with a Pasteur Institute team has led to the discovery of such compounds.

This project is built around the elaboration of structure-activity relationships of the series, with QSAR and chemical space analysis methodologies. A secondary target is the assess the off-target potential of the lead compounds by reverse screening.

Title: Exploring the Molecular Basis of Tau Protein Aggregation Using Single-Domain Antibodies That Bind Tau Protein

Supervision: **Isabelle LANDRIEU**, CNRS EMR 9002 Integrative structural Biology – U1167 RID-AGE ULille-Inserm-Institut Pasteur de Lille, Risk Factors and Molecular Determinants of aging related diseases-Isabelle.landrieu@univ-lille.fr

Protein aggregation is a hallmark of age-related neurodegenerative diseases that involves the formation of toxic protein deposits that kill nerve cells and damage the brain. In Alzheimer's disease (AD), this involves the formation of toxic amyloid β aggregates as well as the intra-neuronal accumulation of deposits made by a protein called Tau. Tau is implicated in AD as well as several other dementias collectively referred to as the Tauopathies. Blocking the aggregation of Tau proteins is a valid therapeutic strategy to delay the emergence of the disease. In this project, we will study the formation of Tau fibers and Tau aggregation-modulating proteins in order to dissect the molecular and structural bases of their mode of action. We will evaluate the effect of 6 anti-Tau nanobodies (or small single domain antibodies), which each recognizes a specific Tau epitope on the formation of Tau fibers. Tau aggregation kinetics tests in the presence of these anti-Tau nanobodies (Nbs) will allow a mechanistic analysis of their inhibition activity. We will use in vitro methodologies that allow the formation of fibers whose structure is similar to the structure of Tau present in the human brain. On the other hand, recent studies show the ability of Tau to generate a liquid-liquid phase separation which leads to the formation of “drops”. This could be an early event in the formation of Tau fibers. This condensation effect can be reproduced in vitro by “crowding” agents such as polyethylene glycol. We will test whether the 6 anti-Tau nanobodies we have are able to interfere with this mechanism and reduce the formation of condensates. These experiments will also allow to understand which Tau regions are involved in the formation of its condensates. This project provides information regarding the formation and structure of Tau fibers, which are necessary to consider molecules capable of blocking this process.

Titre : Identification of motifs of the membrane protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 involved in viral assembly.

Tutrice : **Sandrine BELOUZARD**, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Equipe virologie moléculaire et cellulaire. Email : sandrine.belouzard@ibl.cnrs.fr

Coronaviruses are enveloped viruses with a positive single-stranded RNA. Three viral proteins are anchored in the envelope : the spike protein (S), the small envelope protein (E) and the membrane protein (M). The spike protein is involved in viral entry whereas M and E are involved in viral assembly. The M protein is the most abundant component of the viral envelope, it is considered as the motor of viral assembly. Indeed, the M protein has been shown to interact with all the others structural proteins and the co-expression of M and E is sufficient to induce the production of virus-like particles (VLPs). Coronavirus assembly occurs in the intermediate compartment between the endoplasmic reticulum and the Golgi (ERGIC). Knowledge on the mechanisms of coronavirus morphogenesis are still partial. The aim of this project is to better characterize the role of the M protein of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in viral assembly. More precisely our goal is to identify intracellular trafficking and protein-protein interaction motifs of the SARS-CoV-2 M protein and their importance in viral assembly.

Titre : **Rôle de FAT10/UBD dans la formation des corps de Mallory dans les hépatocytes au cours du développement de la NASH**

Tutrice : **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN**. UMR1011 « récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires. rejane.lestrelin@univ-lille.fr

Les maladies du foie gras non-alcooliques (NAFLD) touchent un tiers de la population générale. Les NAFLD sont caractérisées par une accumulation intrahépatique de lipides (stéatose) évoluant vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH) pouvant mener au développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). A ce jour, aucun traitement médical efficace contre la NASH n'est disponible, hormis le changement du mode de vie ou la chirurgie bariatrique. Parmi les différents mécanismes participant au développement et à la progression de la NASH, la perturbation des voies de dégradation conduisant à la formation des corps de Mallory (MDB) semblerait être un médiateur potentiel de progression de la NASH vers une cirrhose et un CHC. Cependant les mécanismes conduisant à la formation des MDB au cours de la NASH ne sont pas encore connus. Nos analyses transcriptomiques de biopsies de foies issues de 2 cohortes indépendantes de patients obèses atteints de NASH montrent que l'expression de FAT10/UBD est corrélée positivement avec les différents grades histologiques de NAFLD. FAT10 est une protéine de la famille des « ubiquitin-like » impliquée dans les processus de FATylation régulant la dégradation protéique. De manière intéressante, il a été montré que FAT10 est impliquée dans la formation des MDB induits par un agent chimique, le DCC, chez la souris. Le projet de Master 2 vise donc à déterminer le rôle de FAT10 dans la formation des MDB au cours du développement de la NASH, in vitro, dans des modèles d'hépatocytes humains et in vivo, dans un modèle de souris développant une NASH.

Titre: **Rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans l'angiogénèse**

Tuteur: **Benoit POURCET** – Université de Lille INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – 01 rue du Pr Calmette – 0320877125 benoit.pourcet@univ-lille.fr

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des gros vaisseaux sanguins provoquée par l'accumulation de cholestérol et de leucocytes dans leur paroi. Au cours de l'athérogenèse, l'épaississement de la paroi vasculaire provoque une hypoxie locale et déclenche l'expansion de la vasa vasorum par angiogénèse. L'immaturation de ce nouveau réseau vasculaire acheminé vers la plaque provoque une fuite de lipides et de leucocytes dans l'intima vasculaire et contribue à leur accumulation. Les mécanismes moléculaires et cellulaires participant à la croissance du réseau sanguin périvasculaire ne sont pas connus. Réduire son expansion pourrait cependant représenter une stratégie thérapeutique innovante dans le traitement de ces maladies. Nos données préliminaires suggèrent que le récepteur nucléaire Rev-erb- α contrôlerait in vivo et in vitro l'angiogénèse et la néovascularisation intraplaque. Le sujet proposé a pour but de déterminer l'impact de Rev-erb- α dans l'angiogénèse en utilisant des approches in vivo et in vitro. Pour cela, l'angiogénèse sera évaluée in vivo par microscopie confocale et à feuille de lumière dans des souris Rev-erb α -/- et leur contrôle en analysant le développement du réseau vasculaire des rétines de nouveau-nés. Le rôle de Rev-erb α sur les processus angiogéniques sera alors analysé en utilisant les modèles 3D de compétition cellulaire en sphéroïdes. Les voies impliquées dans l'angiogénèse seront analysées dans les tissus et les cellules en culture par WES et RT-qPCR. Le sujet de M2R proposé a pour but de déterminer l'impact de Rev-erb- α dans l'angiogénèse au cours de l'athérosclérose et de définir les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués.

Titre: **Contrôle métabolique de la production d'IL-23 par les cellules dendritiques résidentes et migratrices.**

Tuteur: **David DOMBROWICZ** – UMR 1011. Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette - 0320877967 - david.dombrowicz@pasteur-lille.fr

Contexte. Les cellules dendritiques (DC) sont clé pour l'initiation de la réponse immune adaptative. Elles capturent les antigènes dans les tissus périphériques et migrent dans les ganglions drainants (LN). Dans le psoriasis (PSO), les DC migratrices productrices d'IL-23 activent les lymphocytes T et la production d'IL-17 dans les LN. Le métabolisme contrôle des fonctions clé des DC et les acides gras exacerbent le PSO par leurs effets sur les DC mais les voies métaboliques gouvernant ces processus sont mal connues.

Objectif. Ce projet étudiera comment le métabolisme des DC et en particulier la voie des pentoses phosphates (PPP) affecte ces paramètres pour induire le psoriasis et la colite et contribuer à leur exacerbation dans les pathologies métaboliques.

Méthodes. Des modèles précliniques in vivo et in vitro, des inhibiteurs pharmacologiques et des modifications géniques seront utilisées pour étudier a) les besoins métaboliques des DC productrices d'IL-23 b) le remodelage métabolique durant l'exacerbation du psoriasis par un régime riche en graisses. L'étude sera focalisée sur deux enzymes qui contrôlent respectivement la glycolyse et le PPP : Pfkfb3 et G6PD. Des techniques d'analyse métabolique basées sur la cytométrie en flux (SCENITH) et des analyses transcriptomiques par scRNA-seq seront utilisées

Collaborations. Ce travail sera réalisé en collaboration avec le Dr Stoyan Invanov (LP2M, Nice).

Mots clé. DC, Psoriasis, Métabolisme, scRNA-seq, bioinformatique, tests fonctionnels

Titre: **Identification de cibles thérapeutiques pour améliorer la qualité du vieillissement**

Tuteur: **Chantal FRADIN** - U1167 RID-AGE, équipe 5 - chantal.fradin@univ-lille.fr

La glycation est une réaction non-enzymatique qui modifie les amines libres de protéines, de lipides et d'acides nucléiques. La formation des produits de glycation (AGE) est favorisée par un contexte pathologique (excès de glucose, inflammation et oxydation) ou physiologique comme le vieillissement. Contrairement à la plupart des modifications post-traductionnelles enzymatiques, aucun effet bénéfique de la glycation sur la structure et/ou la fonction des protéines n'a été décrit. Par contre, l'association entre la formation des AGE et les maladies dont la fréquence augmente avec l'âge (diabète de type 2, maladies rénales chroniques, ...) ou les maladies liées à l'âge (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, ...) est largement documentée dans la littérature. Afin de pouvoir prévenir les effets délétères des AGE sur la santé, notamment sur la qualité du vieillissement, il est essentiel de caractériser les voies et les molécules qui régulent la glycation. L'étudiant.e en master participera à ce projet en développant des conditions qui favorisent la glycation in vivo (utilisation du nématode *Caenorhabditis elegans*) et en analysant les effets pathologiques (oxydation, perte de l'homéostasie protéique, vieillissement accéléré, ...) sur l'organisme et les défenses (réponses antioxydante et anti-stress carbonylé, protéines chaperonnes, ...) de ce dernier. L'étude de la balance effets pathologiques/défenses permettra d'identifier des cibles thérapeutiques pour prévenir les effets physiopathologiques des AGE.